

Reclassement du naproxène 220 mg à l'annexe III

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé

Reclassement du naproxène 220 mg à l'annexe III

Rédaction

Marie-Pierre Rousseau

Collaboration

Sylvie Bouchard

Coordination scientifique

Frédéric St-Pierre

Direction

Catherine Truchon

Ann Lévesque

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteure principale

Marie-Pierre Rousseau, B. Pharm., M. Sc.

Repérage de l'information scientifique

Bin Chen, *tech. doc.*

Collaboratrice interne

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.H.P., M. Sc. MBA

Coordonnateur scientifique

Frédéric St-Pierre, Ph. D.

Directrice adjointe, volets scientifique et transversal

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Équipe de l'édition

Denis Santerre
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022
ISBN 978-2-550-95935-9 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2022

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images ou figures peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Reclassement du naproxène 220 mg à l'annexe III. Réponse à l'Office des professions du Québec rédigée par Marie-Pierre Rousseau. Québec, Qc : INESSS; 2022. 33 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce rapport.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document.

TABLE DES MATIÈRES

SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	I
MISE EN CONTEXTE	1
1 MÉTHODOLOGIE	2
1.1 Questions clés de recherche.....	2
1.2 Stratégie de repérage d'information scientifique.....	2
1.3 Critères de sélection des études.....	3
1.4 Appréciation des publications	3
1.5 Extraction	3
1.6 Analyse et synthèse des informations recueillies.....	3
2 CARACTÉRISTIQUES	4
2.1 Indications et pharmacologie	4
2.2 Contre-indications et précautions.....	4
2.3 Posologie	5
2.4 Effets indésirables	6
2.4.1 Renseignements du fabricant.....	6
2.4.2 Innocuité du naproxène dans la littérature scientifique.....	7
2.4.3 Consultation des données de Santé Canada.....	11
2.5 Toxicité.....	12
2.5.1 Informations dans la monographie et un guide de toxicologie	12
2.5.2 Cas rapportés d'intoxication au naproxène au Québec.....	15
2.6 Interactions médicamenteuses.....	15
2.6.1 Renseignements du fabricant.....	15
2.6.2 Interaction médicamenteuse avec l'AAS.....	16
2.7 Disponibilité	17
3 ANALYSES SELON LES FACTEURS D'INCLUSION À L'ANNEXE III DE L'OFFICE DES PROFESSIONS DU QUÉBEC.....	18
3.1 Besoin initial et indication thérapeutique	18
3.2 Durée d'utilisation et suivi	19
3.3 Interactions médicamenteuses et effets indésirables.....	20
3.4 Dépendance, abus et usage illicite.....	20
3.5 Conditionnement unitaire et concentration	21
3.6 Résistance	22
4 AUTRES JURIDICTIONS	23
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	25
RÉFÉRENCES.....	26

ANNEXE A.....	30
Lettre de l'Office des professions du Québec à l'INESSS.....	30
ANNEXE B.....	32
Études sur le risque cardiovasculaire associé aux faibles doses ou à la faible fréquence d'administration d'AINS.....	32

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Effets indésirables signalés depuis la commercialisation selon la monographie	6
Tableau 2	Incidence d'effets indésirables cardiovasculaires et rénaux dans l'étude PRECISION.....	10
Tableau 3	Produits répertoriés au Canada.....	17

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AAS	Acide acétylsalicylique
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AVC	Accident vasculaire cérébral
CAPQ	Centre antipoison du Québec
FDA	Food and Drug Administration
IECA	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IM	Infarctus du myocarde
INESSS	Institut national d'excellence en santé et services sociaux
OPQ	Office des Professions du Québec
SNC	Système nerveux central

MISE EN CONTEXTE

Demande de l'Office des professions du Québec

L'Office des professions du Québec (OPQ) a sollicité l'avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) concernant une demande faite par l'entreprise Bayer sur une possible reclassification du naproxène ([Annexe A](#)). La demande consiste à évaluer la possibilité de reclasser cette substance et de la faire passer de l'annexe II à l'annexe III du Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments. L'annexe II comprend les médicaments destinés aux humains et vendus sous contrôle pharmaceutique (derrière le comptoir du pharmacien) tandis que l'annexe III comprend les médicaments destinés aux humains et vendus sous surveillance pharmaceutique (accessible au public) [Gouvernement du Québec, 2021].

Contexte

Au Québec, le naproxène est disponible en plusieurs concentrations, mais seulement les comprimés et gélules de 220 mg sont visés par la demande actuelle. Le naproxène sodique 220 mg contient en réalité 200 mg de naproxène et 20 mg de sodium. Le naproxène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) indiqué pour le soulagement de la douleur. L'OPQ a déjà examiné une demande de reclassement pour ce médicament en 2014, laquelle n'avait pas donné lieu à un changement d'annexe. L'INESSS avait été consulté et avait émis un avis défavorable pour le changement d'annexe pour deux principales raisons : 1) les interactions, contre-indications et effets indésirables graves dans le cas d'une utilisation de naproxène dépassant les recommandations, et 2) le risque de confusion associé à la posologie différente de celles des molécules de remplacement connues. La nouvelle demande de reclassement de Bayer est motivée par le fait que, dans le reste du Canada, les produits contenant du naproxène sodique sont classés annexe III ou même hors annexe pour les petits formats, de nouvelles données cliniques post-commercialisation ont été cumulées, les exigences de Santé Canada en matière d'étiquetage en langage clair sont respectées et le principal comparateur l'ibuprofène 200 mg est inscrit à l'annexe III au Québec. Au Canada, Bayer commercialise le naproxène sodique à 220 mg depuis le 30 juin 2009, sous les noms Aleve® et Maxidol®.

Objectif de la réponse de l'INESSS

Dans le but d'émettre un avis sur la possibilité de reclassement de ce produit à l'annexe III du Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments, l'INESSS a consulté des données sur ses caractéristiques et les a analysées au regard des facteurs d'inclusion des substances aux annexes.

1 MÉTHODOLOGIE

Dans le but de répondre à la demande soumise par l'OPQ, l'INESSS a effectué :

- une revue sommaire de la littérature scientifique concernant l'innocuité du naproxène;
- une recherche de la base de données en ligne des effets indésirables de Santé Canada (MedEffet^{MC}) concernant l'innocuité du naproxène;
- une recherche dans le compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (e-CPS);
- une recherche des rappels et des avis de sécurité concernant le naproxène sur les sites Web des organismes gouvernementaux;
- une demande au centre antipoison du Québec (CAPQ) concernant les cas d'exposition liés au naproxène;
- une demande au bureau du coroner concernant les intoxications au naproxène;
- une analyse des documents fournis par le demandeur (demande, données et étiquetage).

1.1 Questions clés de recherche

La question de recherche ci-dessous est celle adressée par l'INESSS afin de répondre à la demande de l'OPQ.

Quels sont les indications, les contre-indications, les précautions, les interactions médicamenteuses, les effets indésirables et la toxicité du naproxène?

1.2 Stratégie de repérage d'information scientifique

Une revue de littérature sommaire a été effectuée dans la base de données PubMed, à l'aide des mots clés : « naproxen », « adverse », « toxicity », « safety », « innocuity », « poisoning », « overdose ». Une mise à jour des références utilisées lors de la demande de reclassement d'annexe en 2014 a également été effectuée.

Le centre antipoison du Québec, le bureau du coroner du Québec et le guide de pratique de toxicologie « Goldfrank's manual of toxicologic emergencies » ont été consultés. Les recherches dans la base de données en ligne des effets indésirables Canada Vigilance, sur les sites de Santé Canada et de la Food and Drug Administration pour les rappels et avis de sécurité ont été effectuées avec les mots clés « naproxen ».

La recherche dans la base de données en ligne des effets indésirables de Santé Canada a été effectuée avec le terme « naproxen » et « ibuprofen » sur la période allant du 1^{er} janvier 1965 au 31 octobre 2021. Une autre recherche dans cette même base de

données avec le « Aleve® » sur la période allant du 1^{er} janvier 2009 au 31 octobre 2021 a permis de consulter les événements spécifiques à la médication en vente libre.

Les emballages et les études cliniques fournis par Bayer inc. ont également été consultés.

1.3 Critères de sélection des études

La sélection des études a été effectuée par une professionnelle scientifique. Certains critères ont été considérés afin de trier les publications, dont la langue et l'année de publication. Par exemple, les études dans lesquelles l'innocuité du naproxène n'était pas suffisamment décrite n'ont pas été retenues.

1.4 Appréciation des publications

La qualité méthodologique des publications n'a pas été formellement évaluée à l'aide de grilles d'évaluation.

1.5 Extraction

L'extraction de l'information provenant des études scientifiques qui comportaient des résultats portant sur l'innocuité du naproxène a été effectuée par une professionnelle scientifique ([Annexe B](#)).

1.6 Analyse et synthèse des informations recueillies

L'ensemble des informations recueillies a été analysé et présenté en fonction des paramètres d'intérêt sous forme d'une synthèse narrative analytique.

2 CARACTÉRISTIQUES

2.1 Indications et pharmacologie

Selon la monographie d'Aleve[®], le naproxène est indiqué pour la réduction de la fièvre et le soulagement de la douleur.

Le naproxène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), il produit une inhibition réversible et non sélective des cyclo-oxygénases (COX) [Hoffman *et al.*, 2007]. Les COX sont présentes sous deux isoformes appelées COX 1 et COX 2. Les effets indésirables des AINS (gastroduodénaux, rénaux, plaquettaires) résultent pour l'essentiel de l'effet anti-COX 1 [Hoffman *et al.*, 2007]. L'inhibition de la COX-1 diminue la synthèse du thromboxane A2 dans les plaquettes et interfère avec leur agrégation [Hoffman *et al.*, 2007]. L'inhibition de la COX-2 est associée à la fois aux actions analgésiques et anti-inflammatoires des AINS, sans effets antiplaquettaires [Hoffman *et al.*, 2007].

L'ibuprofène appartient également à la classe des AINS non sélectifs pour la COX et il possède les mêmes indications que le naproxène. Parmi tous les AINS disponibles sur le marché au Québec, le naproxène et l'ibuprofène sont les seules molécules à être vendues sans ordonnance médicale selon le Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments. Bien que les comprimés contenant 250 mg et plus de naproxène soient classés à l'annexe I du Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments, les comprimés de plus faible teneur (220 mg) sont classés à l'annexe II. Quant à l'ibuprofène, les produits contenant 300 mg ou 400 mg sont classés à l'annexe II, alors que les produits de plus faible teneur (200 mg) sont classés à l'annexe III du Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments depuis plusieurs années. L'ibuprofène a donc été conservé à des fins de comparaison dans l'ensemble du rapport lorsque pertinent.

2.2 Contre-indications et précautions

Plusieurs mises en garde et contre-indications sont communes aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ainsi, la monographie du naproxène sodique 220 mg présente essentiellement les mêmes contre-indications que celles de l'ibuprofène 200 mg, soient [Bayer Inc., 2021; Vita Health Products Inc., 2018]:

- en présence d'une hypersensibilité à l'un des ingrédients actifs ou d'autres ingrédients du médicament;
- antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réactions de type allergique causés par l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS (soit syndrome partiel ou total d'intolérance à l'AAS – rhino sinusite, urticaire/œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme);
- ulcère gastroduodéal en poussée évolutive ou antécédents d'ulcères récurrents ou une hémorragie digestive active;

- maladie intestinale inflammatoire;
- insuffisance hépatique grave ou une hépatopathie évolutive;
- insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou une néphropathie qui s'aggrave (chez les personnes qui présentent une insuffisance rénale moins marquée, la prise d'AINS peut produire une dégradation de la fonction rénale; une surveillance s'impose);
- au troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et de prolongation de la parturition;
- immédiatement avant ou après une chirurgie cardiaque.

Selon la monographie, l'ibuprofène est également contre-indiqué en combinaison avec d'autres AINS, en cas de lupus érythémateux systémique, en cas d'hyperkaliémie connue, ainsi que chez les enfants ayant une maladie rénale ou une perte de liquide significative causée par des vomissements ou des diarrhées [Vita Health Products Inc., 2018]. Bien que ces éléments ne figurent pas dans la monographie du naproxène, ils seraient théoriquement applicables.

2.3 Posologie

Selon les renseignements du fabricant, en automédication, le naproxène sodique ne doit pas être pris pendant plus de cinq jours contre la douleur et de trois jours contre la fièvre, tout comme l'ibuprofène [Bayer Inc., 2021; Vita Health Products Inc., 2018]. Au-delà de ces périodes, un médecin devrait être consulté selon les fabricants [Bayer Inc., 2021; Vita Health Products Inc., 2018]. Les posologies recommandées pour le naproxène sont les suivantes :

- Personnes de 12 à 65 ans : 1 comprimé toutes les 8 à 12 heures.
- Chez les personnes de plus de 65 ans, 1 comprimé toutes les 12 heures (ne pas prendre plus de 2 comprimés par période de 24 heures).
- Ne convient pas aux enfants de moins de 12 ans, car son innocuité chez les enfants n'a pas été démontrée [Bayer Inc., 2021].

La demi-vie d'élimination du naproxène est plus longue que celle de la majorité des AINS, dont l'ibuprofène [Hoffman et al., 2007]. Cette caractéristique permet l'administration du naproxène aux 8 à 12 heures, contrairement à l'ibuprofène généralement administré aux 4 à 8 heures [Vita Health Products Inc., 2018].

2.4 Effets indésirables

2.4.1 Renseignements du fabricant

La monographie de naproxène 220 mg mentionne que les effets indésirables survenus chez plus de 1 % des sujets inclus dans les essais cliniques sont : la dyspepsie, les nausées, les vomissements, les étourdissements, les maux de tête et la somnolence [Bayer inc., 2021]. La liste complète des effets indésirables signalés depuis la commercialisation de ce produit apparaît dans le [tableau 1](#) ci-dessous. La prise à court terme de naproxène sodique peut dans de rares cas causer un ulcère, une hémorragie ou une perforation des voies digestives [Bayer inc., 2021]. Les types de réactions indésirables rapportés dans la monographie du naproxène 375 et 500 mg sont comparables à ceux rapportés avec des doses plus faibles [Pharmascience Inc., 2012]. Par ailleurs, la monographie indique que la fréquence et la sévérité des effets indésirables augmentent avec la durée de l'usage et la dose administrée [Pharmascience Inc., 2012]. De plus, la monographie recommande aux personnes âgées ou avec une fonction rénale diminuée d'utiliser de plus faibles doses de naproxène [Association des Pharmaciens du Canada, 2022; Pharmascience Inc., 2012]. Les effets indésirables et leur incidence indiqués dans la monographie d'ibuprofène sont comparables au naproxène : les effets gastro-intestinaux (nausées, douleur épigastrique, brûlures d'estomac) et sur le système nerveux central (étourdissements) étant les plus fréquents et signalés chez moins de 10 % des participants dans les études cliniques [Vita Health Products Inc., 2018]. Toutefois, puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables observés lors de ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique.

Tableau 1 Effets indésirables signalés depuis la commercialisation selon la monographie

Système affecté	Fréquence	Réactions
Système immunitaire	Très rare	Réactions anaphylactiques
Sang et système lymphatique	Très rare	Troubles hématopoïétiques
Psychiatrie	Très rare	Troubles psychiatriques
Système nerveux central	Courante	Étourdissement, maux de tête, sensation de tête légère
	Peu courante	Endormissement, insomnie, somnolence
	Très rare	Méningite à liquide clair, dysfonctionnement cognitif, convulsions
Œil	Très rare	Trouble de la vue, opacité cornéenne, papillite, névrite optique rétrobulbaire, œdème papillaire
Oreille et labyrinthe	Peu courante	Vertiges
	Très rare	Surdité partielle, acouphène
Cœur	Très rare	Insuffisance cardiaque congestive, hypertension, œdème pulmonaire

Système affecté	Fréquence	Réactions
Système vasculaire	Très rare	Vasculite
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Très rare	Dyspnée, asthme, pneumopathie à éosinophiles
Appareil digestif	Courante	Dyspepsie, nausées, brûlures d'estomac, douleur abdominale
	Peu courante	Diarrhée, constipation, vomissements
	Rares	Ulcères gastroduodénaux avec ou sans hémorragie ou perforation, hémorragie digestive, hématomèse, méléna
	Très rare	Pancréatite, colite, ulcérations aphteuses, stomatite, œsophagite, ulcérations intestinales
Sphère hépatobiliaire	Très rare	Hépatite, ictère
Peau et tissu sous-cutané	Peu courante	Rash, prurit, urticaire
	Rare	Œdème de Quincke
	Très rare	Alopécie, photosensibilité, porphyrie, érythème exsudatif polymorphe, nécrolyse épidermique, érythème noueux, éruption médicamenteuse fixe, lichen plan, réaction pustuleuse, éruptions cutanées, lupus érythémateux aigu disséminé, syndrome de Stevens-Johnson, réaction de photosensibilisation, dont porphyrie cutanée tardive (« pseudoporphyrie ») ou épidermolyse bulleuse
Rein et appareil urinaire	Rare	Altération de la fonction rénale
	Très rare	Néphrite interstitielle, nécrose médullaire rénale, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, néphropathie
Grossesse	Très rare	Déclenchement du travail
Troubles congénitaux	Très rare	Fermeture du canal artériel, fente orofaciale
Appareil reproducteur	Très rare	Stérilité féminine
Troubles généraux	Rare	Œdème périphérique, surtout en présence d'hypertension ou d'insuffisance rénale, pyrexie
Investigations	Très rare	Augmentation de la créatininémie, anomalies des tests hépatiques

Adapté de [Bayer inc., 2021]

Légende : Très rare = incidence de moins de 0,01 % et cas isolés; Rares = incidence entre 0,01 et 0,1 %;

Peu courantes = incidence entre 0,1 % et 1 %; Courantes = incidence entre 1 % et 10 %.

2.4.2 Innocuité du naproxène dans la littérature scientifique

Certains événements cardiovasculaires ont été rapportés avec les AINS après leur introduction sur le marché, principalement avec le rofécoxib qui a été retiré du marché au début des années 2000. Une évaluation formelle du risque cardiovasculaire s'est donc avérée nécessaire, ce qui a mené au démarrage de l'étude PRECISION en 2006. Les

résultats de cette étude ont été publiés en 2016 (soit après la dernière évaluation du naproxène sodique 220 mg par l'INESSS en 2014) et, de pair avec d'autres études mentionnées dans ce document, ils ont mené la FDA à publier une mise à jour de ses recommandations d'étiquetage du naproxène et de l'ibuprofène en 2018. En raison du grand nombre d'études publiées sur les effets indésirables du naproxène, l'analyse suivante se concentre sur les études soumises par le fabricant dans sa demande, ainsi que sur les études récemment publiées.

2.4.2.1 Études sur l'innocuité de naproxène soumises par le fabricant

Les études de sécurité soumises dans la demande de changement d'annexe évaluaient l'usage du naproxène sur un nombre relativement restreint de patients et de manière rétrospective. Une première publication analysait *post-hoc* les données d'innocuité du naproxène provenant de 4 essais contrôlés à répartition aléatoire (ECRA) multicentriques, réalisés entre 1994 et 1996 aux États-Unis [Couto *et al.*, 2018]. Les 4 études comparaient 3 groupes de sujets : naproxène 220 mg 3 fois par jour pour les personnes de moins de 65 ans (n = 229), naproxène 220 mg 2 fois par jour pour les personnes de 65 ans et plus (n = 180) ou le placebo (n = 409) pendant 7 jours [Couto *et al.*, 2018]. La sévérité des effets indésirables rapportée dans cette étude se divise en 3 catégories, soit légère, modérée ou sévère, les critères d'évaluation pour catégoriser ces effets indésirables n'étant toutefois pas mentionnés. Dans les groupes traités par le naproxène 4,3 % (7/162) des événements étaient jugés sévères, alors que cette proportion grimpe à 15,3 % (28/183) dans les groupes ayant reçu le placebo [Couto *et al.*, 2018]. La proportion d'événements jugés modérés était similaire dans les groupes naproxène et les groupes ayant reçu le placebo (43,8 % et 41,5 %, respectivement) [Couto *et al.*, 2018]. Enfin, la proportion d'événements jugés légers était supérieure dans les groupes traités par le naproxène, soit 51,9 % (84/162), comparativement à 43,2 % (79/183) dans les groupes ayant reçu le placebo [Couto *et al.*, 2018]. Or, l'interprétation de ces données doit être faite avec prudence, puisque plus du tiers des événements rapportés ne sont probablement pas reliés à la médication, peu importe leur sévérité (soit 34,6 % dans le groupe naproxène et de 38,8 % pour les groupes placebo) [Couto *et al.*, 2018]. Bien que les auteurs ne spécifient pas la nature des événements sévères survenus dans chacun des groupes et que la proportion d'événements sévères associés au placebo soit discutable, ils concluent que le profil d'innocuité du naproxène 220 mg est comparable au placebo. La proportion de sujets ayant rapporté au moins un effet indésirable était similaire entre les groupes (27 % dans les groupes naproxène vs 28 % dans les groupes placebo) [Couto *et al.*, 2018]. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés survenaient au niveau gastro-intestinal (13,9 % dans les groupes naproxène vs 11,5 % dans les groupes placebo), au niveau systémique (7,8 % dans les groupes naproxène vs 12,5 % dans les groupes placebo) et au niveau du système nerveux central (4,9 % dans les groupes naproxène vs 5,1 % dans les groupes placebo) [Couto *et al.*, 2018]. La définition des effets systémiques n'est pas précisée dans l'article. Des effets indésirables respiratoires, cutanés, urogénitaux, cardiovasculaires, métaboliques et sensoriels ont été rapportés de façon comparable dans les groupes naproxène et placebo.

Une seconde publication, commanditée par le fabricant, consiste en une analyse post-hoc combinée de 8 ECRA, rassemblant les données de sécurité de médicaments contre la douleur sur un total de 1494 personnes. Les 8 études identifiées pour cette analyse ont été sélectionnées à partir d'une base de données interne du fabricant, dont la moitié sont les mêmes études retenues pour la publication présentée ci-haut [Kyeremateng *et al.*, 2019; Couto *et al.*, 2018]. Parmi les 1494 participants, environ le tiers ($n = 560$) a reçu du naproxène, à un dosage quotidien variant entre 220 et 750 mg, sur une période entre 7 à 10 jours [Kyeremateng *et al.*, 2019]. Seulement 68 participants recevaient une dose quotidienne de 220 mg de naproxène, alors que la majorité des participants a reçu une dose quotidienne de 440 mg [Kyeremateng *et al.*, 2019]. Comparativement, le dosage d'ibuprofène était de 1200 mg par jour dans 3 études retenues et de 600 mg par jour dans une seule étude retenue [Kyeremateng *et al.*, 2019]. Les effets indésirables graves représentaient 3,8 % des événements rapportés avec le naproxène, 19,2 % avec l'ibuprofène, 11,7 % avec l'acétaminophène et 14,4 % avec le placebo [Kyeremateng *et al.*, 2019]. Cependant, seulement 4 des 8 événements graves rapportés dans le groupe naproxène étaient jugés « probablement reliés » au traitement : ils comprenaient 3 événements au niveau gastro-intestinal (douleur abdominale, diarrhée et dyspepsie) et 1 événement d'œdème périphérique [Kyeremateng *et al.*, 2019]. La proportion d'événements graves probablement reliés à l'ibuprofène n'est pas mentionnée dans l'article. Le quart des participants sous naproxène (25 %) ont rapporté au moins un effet indésirable, comparativement à 22 % pour l'ibuprofène, 26,2 % pour l'acétaminophène et 27,6 % pour le placebo [Kyeremateng *et al.*, 2019]. L'effet indésirable le plus rapporté dans le groupe naproxène était la dyspepsie (5 %) [Kyeremateng *et al.*, 2019]. Pour chaque catégorie d'effets indésirables selon les systèmes du corps humain, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes naproxène, ibuprofène, acétaminophène et placebo, à l'exception des effets indésirables au niveau du SNC moins rapportés dans le groupe naproxène que le groupe placebo (5,9 % vs 11,7 % respectivement, $p = 0,0012$) [Kyeremateng *et al.*, 2019].

Enfin, le fabricant a soumis une troisième revue de littérature systématique avec méta-analyse, publiée en 2018. Celle-ci a traité 53 articles comparant l'efficacité de divers traitements pour la douleur associée à l'ostéoarthrose du genou, dont le naproxène [Jevsevar *et al.*, 2018]. Toutefois, les données d'innocuité des traitements n'apparaissent pas dans la publication.

2.4.2.2 Étude PRECISION

L'étude PRECISION (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen) était un ECRA multicentrique, en double aveugle et à groupes parallèles, portant sur la sécurité cardiovasculaire chez des patients atteints d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire, comparant le célécoxib ($n = 8072$), le naproxène ($n = 7969$) et l'ibuprofène ($n = 8040$) [Nissen *et al.*, 2016]. Cette étude était financée par Pfizer, le fabricant de célécoxib, et s'est échelonnée de 2006 à 2014, dans 13 pays. La durée de traitement moyenne était de $20,3 \pm 16,0$ mois et tous les sujets recevaient un inhibiteur de pompe à protons pour protection gastrique. La dose quotidienne de traitement

moyenne était de 209 ± 37 mg pour le célécoxib, 852 ± 103 mg pour le naproxène et 2045 ± 246 mg pour l'ibuprofène [Nissen *et al.*, 2016]. Les analyses statistiques rapportées dans la publication comparaient le célécoxib au naproxène et le célécoxib à l'ibuprofène.

L'issue primaire, soit la proportion de sujets ayant subi un événement cardiovasculaire indésirable majeur (décès de causes cardiovasculaires, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal), était similaire entre les groupes (célécoxib 2,3 %, naproxène 2,5 % et ibuprofène 2,7 %) [Nissen *et al.*, 2016]. La proportion de sujets présentant des événements gastro-intestinaux cliniquement significatifs était similaire entre les groupes: 0,7 % pour le célécoxib et le naproxène, et 0,9 % pour le l'ibuprofène [Nissen *et al.*, 2016]. Toutefois, une diminution statistiquement significative du risque composite d'événements gastro-intestinaux majeurs a été observée dans le groupe traité par le célécoxib par rapport au groupe traité par le naproxène (HR : 0,71; IC 95 % : 0,54-0,93, p = 0,01) [Nissen *et al.*, 2016]. Le taux d'événements rénaux cliniquement significatifs était similaire dans les groupes : 0,7 % pour le célécoxib, 0,9 % pour le naproxène et 1.1 % pour l'ibuprofène [Nissen *et al.*, 2016]. L'incidence d'effets indésirables cardiovasculaires et rénaux, rapportée dans le document de la FDA, entre les groupes naproxène et ibuprofène est présentée dans le [tableau 2](#) ci-dessous. Les 2 AINS possèdent un profil d'innocuité comparable dans cette étude.

Tableau 2 Incidence d'effets indésirables cardiovasculaires et rénaux dans l'étude PRECISION

Effet indésirable	Naproxène (incidence, %)	Ibuprofène (incidence, %)
Hypertension	11	13
Augmentation de la tension artérielle	2,5	3,1
Anémie	4	6
Anémie ferriprive	1,7	1,6
Diminution de l'hémoglobine	1,6	1,8
Insuffisance rénale	1	1,4
Augmentation de la créatinine sérique	1,9	3,4

Adapté de [US Food and Drug Administration, 2018]

Bien que les doses administrées de naproxène et d'ibuprofène étaient supérieures aux doses recommandées en vente libre, l'étude PRECISION procure des données d'innocuité du naproxène et de l'ibuprofène sur un grand nombre de sujets. De surcroît, l'étude était prospective et les groupes balancés. Or, ces données ont été jugées non applicables pour déterminer le risque cardiovasculaire associé aux doses de naproxène en vente libre par certains auteurs [White *et al.*, 2018]. Leur opinion se base sur dix études publiées entre 2006 et 2017 (voir [annexe B](#)) ne démontrant pas d'augmentation du risque cardiovasculaire avec l'usage de faibles dosages de naproxène et d'ibuprofène et sur le fait que les AINS en vente libre devraient être utilisés moins de 10 jours consécutifs [White *et al.*, 2018].

2.4.2.3 Méta-analyse indépendante sur l'innocuité de naproxène sur la santé cardiovasculaire

Une revue systématique avec méta-analyse publiée en 2017 a cumulé les données de 26 études cliniques pour évaluer les effets cardiovasculaires des différents AINS : le naproxène, l'ibuprofène, le diclofénac, le méloxicam, l'étoricoxib, le celecoxib, le lumiracoxib et le rofécoxib [Gunter *et al.*, 2017]. Les auteurs voulaient vérifier si la sélectivité pour la COX-2 influence le risque cardiovasculaire. Parmi les études retenues pour cette synthèse, 5 comparaient l'usage de naproxène à un autre AINS ou au placebo, une seule à la dose de 220 mg 2 fois par jour. Dans cette méta-analyse, aucune différence statistiquement significative du nombre d'infarctus du myocarde (IM) n'a été observée entre le groupe traité par le naproxène comparativement aux groupes traités par un autre AINS (OR : 0,818, IC 95 % : 0,545-1,229, $p = 0,334$) ou au groupe ayant reçu un placebo (OR : 1,516, IC 95 % : 0,699-3,288, $p = 0,293$) [Gunter *et al.*, 2017]. Ensuite, aucune différence significative du nombre d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) n'a été observée entre le groupe traité par le naproxène comparativement aux groupes traités par un autre AINS (OR : 1,223, IC 95 % : 0,784-1,908, $p = 0,374$) ou au groupe ayant reçu un placebo (OR : 2,168, IC 95 % : 0,821-5,722, $p = 0,118$) [Gunter *et al.*, 2017]. Enfin, aucune différence statistiquement significative du nombre de décès cardiovasculaires et de composites cardiovasculaires n'a été observée entre le groupe traité par le naproxène par rapport au groupe traité par un autre AINS ou au groupe ayant reçu un placebo [Gunter *et al.*, 2017]. Cependant, cette méta-analyse comporte des limites importantes : elle n'a pas tenu compte de la dose d'AINS, de la durée de traitement, de l'utilisation simultanée d'aspirine ni du risque cardiovasculaire de base.

2.4.3 Consultation des données de Santé Canada

La consultation de la base de données d'effets indésirables de Santé Canada, MedEffet^{MC}, a permis de retrouver 4416 rapports de cas pour le naproxène, avec ou sans ordonnance, entre 1965 et le 31 octobre 2021 [Gouvernement du Canada, 2022]. Puisque la base de données ne permet pas de spécifier un dosage, une recherche plus spécifique avec le nom commercial Aleve[®] a permis de retrouver 205 déclarations d'effets indésirables entre 2009 et 2021. Parmi ces déclarations, 159 ont été considérées comme des effets indésirables graves, la plupart étant des effets sur le système gastro-intestinal, rénal ou des réactions allergiques (p. ex. distension et douleur abdominales, ulcère duodéal perforé, réaction anaphylactique, dyspnée, œdème, hémorragie gastro-intestinale, ulcère gastrique, insuffisance rénale aiguë, anémie, asthénie, ulcère duodéal). Par ailleurs, 10 déclarations portant sur des effets indésirables graves sont associées au système cardio-vasculaire, dont 5 cas d'infarctus du myocarde, 1 cas d'angine de poitrine, 1 cas d'augmentation de la pression artérielle et 3 cas de palpitations dont 1 associé à de la gêne cardiaque. Or, certains de ces infarctus du myocarde ont été rapportés chez des personnes ayant fait usage d'Aleve[®] en concomitance avec un autre AINS, le rofécoxib, qui a été retiré du marché canadien en 2004 pour ses effets cardiovasculaires néfastes.

Certaines de ces déclarations démontrent que des consommateurs vulnérables font usage de naproxène malgré les mises en garde sur l'étiquette. Par exemple, un professionnel de la santé a rapporté la survenue d'hématémèse et d'hémoptysie chez une femme de 58 ans ayant consommé du naproxène (Aleve®) alors qu'elle prenait régulièrement 2 antiplaquettaires (AAS et clopidogrel) et qu'elle avait une fonction rénale diminuée.

En comparaison, pour la période entre 1965 et le 31 octobre 2021, le nombre de rapports concernant l'ibuprofène est légèrement supérieur au nombre de rapports concernant le naproxène, soit de 5211 [Gouvernement du Canada, 2022]. Dans le cas de l'ibuprofène, la base de données de Santé Canada ne permet pas d'effectuer une recherche spécifique pour un produit en vente libre.

Une recherche de rappels et d'avis de sécurité sur l'usage du naproxène au Canada a permis de repérer un avis en juin 2021 concernant les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont le naproxène et l'ibuprofène. Santé Canada a demandé une mise à jour des étiquettes de ces produits sur ordonnance et en vente libre pour y inclure de nouvelles informations. En effet, la prise d'AINS à partir de la 20^e semaine de grossesse environ pourrait causer des problèmes rénaux rares, mais graves, chez le fœtus [Gouvernement du Canada, 2021]. Au vu de ces constatations, Santé Canada conseille donc aux femmes enceintes de ne pas prendre d'AINS à partir de la 20^e ou la 28^e semaine de grossesse environ, à moins d'avis contraire d'un professionnel de la santé [Gouvernement du Canada, 2021].

Santé Canada a également publié un avis de sécurité, en avril 2015, sur les risques associés à la prise d'ibuprofène [Gouvernement du Canada, 2015]. L'organisme déconseille la prise quotidienne d'une dose de 2400 mg d'ibuprofène « aux patients ayant une cardiopathie ischémique, une maladie cérébrovasculaire ou une insuffisance cardiaque congestive ou qui présentent des facteurs de risque associés aux maladies cardiovasculaires » [Gouvernement du Canada, 2015]. Aucun avis de sécurité n'a été repéré sur ce site concernant les risques cardiovasculaires associés au naproxène.

2.5 Toxicité

2.5.1 Informations dans la monographie et un guide de toxicologie

La dose de naproxène toxique pour l'humain n'est pas connue. Selon le fabricant, les principaux symptômes de surdosage aigu sont la somnolence, les brûlures d'estomac, l'indigestion, les nausées et les vomissements [Bayer Inc., 2021]. Quelques cas de convulsions ont été rapportés sans qu'il soit possible de les associer de façon certaine au naproxène, selon la monographie [Bayer inc., 2021]. Des cas d'insuffisance rénale aiguë réversible ont également été décrits [Association des Pharmaciens du Canada, 2022].

Bien qu'il puisse y avoir des différences dans la gravité et la fréquence de certaines manifestations cliniques, les effets toxiques des différents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs sont généralement similaires en cas de surdosage aigu,

selon le guide de toxicologie « Goldfrank's manual of toxicologic emergencies » [Hoffman *et al.*, 2007]. Toujours selon ce dernier, les effets toxiques les plus courants en cas de surdosage aigu des AINS sont les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs épigastriques, hémorragie gastro-intestinale) et la dépression du système nerveux central (SNC) [Hoffman *et al.*, 2007]. D'autres effets sur le SNC peuvent inclure des modifications de la cognition, des hallucinations, des contractions musculaires et des convulsions seraient plus fréquents après une surdose d'acide méfénamique [Hoffman *et al.*, 2007]. Les effets cliniques surviendraient généralement dans les 4 heures suivant l'ingestion de l'anti-inflammatoire [Hoffman *et al.*, 2007]. Les cas d'expositions de tout type aux AINS seraient courants, selon l'auteur du guide, représentant plus de 3 % de tous les cas signalés aux centres antipoison aux États-Unis, par contre les décès signalés seraient extrêmement rares [Hoffman *et al.*, 2007]. Selon ce guide de toxicologie, lors d'un surdosage d'AINS, les personnes en bonne santé ne nécessitent généralement que des soins de support [Hoffman *et al.*, 2007]. Le degré élevé de liaison aux protéines caractéristique de tous les AINS rend l'hémodialyse inefficace en cas de surdosage [Hoffman *et al.*, 2007]. De plus, aucun antidote ne peut freiner une intoxication aux AINS [Hoffman *et al.*, 2007]. Selon ce guide de toxicologie, la décontamination gastro-intestinale au charbon actif ne doit être envisagée que pour les personnes ayant ingéré de grandes quantités d'AINS ou chez qui l'on soupçonne la présence de plusieurs médicaments [Hoffman *et al.*, 2007]. Enfin, les personnes qui présentent une toxicité du SNC, cardiovasculaire, ou qui présentent des facteurs de risque connus de toxicité associés aux AINS, doivent être considérées comme présentant un risque plus élevé de risque de complications [Hoffman *et al.*, 2007]. Cas d'intoxication au naproxène rapportés dans la littérature

Les cas d'intoxication au naproxène rapportés dans la littérature ne sont pas nombreux. Une recherche sur PubMed a permis de retrouver une dizaine d'articles rapportant une intoxication ou une surdose au naproxène. Parmi ceux-ci, le cas d'un homme de 28 ans ayant fait une tentative de suicide en consommant 320 comprimés de naproxène 220 mg, soit environ 70 g [Al-Abri *et al.*, 2015]. L'homme a présenté des convulsions, une augmentation de la créatinine et des transaminases, toutefois il a pu recevoir son congé de l'hôpital 7 jours plus tard après un séjour aux soins intensifs [Al-Abri *et al.*, 2015].

Un rapport de cas suggère que le naproxène pourrait causer une pancréatite aiguë, à la suite d'une ingestion de 10 comprimés de naproxène 550 mg [Aygencel *et al.*, 2006]. L'homme de 20 ans a été admis aux urgences après une tentative de suicide, ses symptômes ont duré une journée, ses analyses de laboratoires ont été perturbées pendant 3 jours, mais il s'est rétabli [Aygencel *et al.*, 2006].

Un autre rapport de cas, d'une femme de 58 ans, associe le naproxène à un choc cardiovasculaire, une hypocoagulabilité et une thrombopénie [Lelièvre *et al.*, 2020]. La consommation estimée de 26 g de naproxène, combinée à plusieurs autres médicaments (un antihypertenseur, un antidépresseur et deux anxiolytiques), a conduit la personne aux urgences 4 heures plus tard [Lelièvre *et al.*, 2020]. Selon l'auteur, les concentrations d'antihypertenseur se situaient dans l'intervalle thérapeutique et ne pourraient expliquer le choc cardiovasculaire [Lelièvre *et al.*, 2020]. Une forte association entre le naproxène

et la coagulopathie, calculée à l'aide d'une analyse de causalité, suggère que le naproxène a contribué à cette toxicité, bien que l'antidépresseur ne peut être exclu du portrait clinique [Lelièvre *et al.*, 2020].

Des cas d'insuffisance rénale ont également été rapportés après un surdosage de trois AINS : diclofénac (un cas), naproxène (deux cas) et sulindac (cinq cas) [Kulling *et al.*, 1995]. Les huit personnes ont présenté des douleurs lombaires et une oligurie et avaient des protéines et des érythrocytes dans les urines [Kulling *et al.*, 1995]. La créatinine sérique était augmentée jusqu'à un maximum de 190-932 $\mu\text{mol/L}$ [Kulling *et al.*, 1995]. L'insuffisance rénale était généralement transitoire, mais elle a nécessité un traitement par hémodialyse dans certains cas [Kulling *et al.*, 1995].

Le site web Micromedex¹ rapporte quelques cas d'intoxication au naproxène entre 1977 et 1986 :

- chez le nourrisson :
 - Un bébé prématuré a développé une hyponatrémie sévère et une rétention d'eau, associées à un surdosage par la mère, 8 heures avant l'accouchement. Le nourrisson a présenté un œdème périphérique, une léthargie et un gain de poids. L'état du nourrisson s'est détérioré avec le développement d'une irritation cérébrale, d'un iléus paralytique et d'une anurie. La guérison a été complète en 15 jours et le développement ultérieur n'a pas été altéré [Alun-Jones et Williams, 1986].
- chez des enfants :
 - Une jeune fille de 15 ans a présenté une acidose sévère et des convulsions à la suite d'une ingestion de 50 comprimés (13,75 g) de naproxène. Une intubation et une ventilation mécanique ont été nécessaires, avec un rétablissement complet dans les 36 heures suivant l'hospitalisation [Martinez *et al.*, 1989].
 - Une jeune fille de 16 ans a ingéré environ 10 g de naproxène. Une légère nausée était la seule plainte. Un temps de prothrombine (TP) prolongé a été noté pendant les 4 jours d'hospitalisation sans aucun signe physique apparent [Vaugh et Keatinge, 1983].
- chez l'adulte :
 - Un homme adulte n'a souffert que de nausées et d'une légère indigestion après avoir ingéré 25 g de naproxène [Fredell et Strand, 1977].

¹ Disponible à l'adresse : <https://www.micromedexsolutions.com/>.

2.5.2 Cas rapportés d'intoxication au naproxène au Québec

Le centre antipoison du Québec (CAPQ) répond à la population et aux professionnels de la santé aux prises avec une situation urgente d'intoxication ou d'empoisonnement [Lebel, 2015]. Le type d'exposition est déterminé par l'infirmière qui répond à l'appel, en fonction de 3 définitions standardisées : 1) une exposition de type volontaire est retenue lorsqu'un individu a tenté de se causer du tort volontairement, de s'enlever la vie ou a fait un usage récréatif de drogues; 2) une exposition involontaire est une exposition accidentelle (y compris les erreurs thérapeutiques, expositions alimentaires ou expositions professionnelles); et 3) une exposition de type toxicomanie fait référence à une dépendance à une substance [Lebel, 2015]. Les modalités retenues par le CAPQ pour les effets cliniques sont : décès relié à l'exposition à une toxine ou à une complication reliée au traitement de l'intoxication; effets cliniques mineurs; ou effets cliniques légers, modérés et sévères [Lebel, 2015]. Les autres types de suivi clinique sont : aucun effet, potentiellement toxique mais sans relance, asymptomatique, symptomatique non relié, non toxique, pas exposé et décès indirect [Lebel, 2015].

Le CAPQ rapporte, en 2021, 58 cas de surdose potentielle impliquant le naproxène 220 mg dans sa base de données ToxiQc. Parmi ces 58 cas, 24 cas d'exposition à un mélange de médicaments dont le naproxène comportaient des intentions suicidaires et 5 cas ont été exposé uniquement au naproxène 220 mg. Aucune toxicité n'a été rapportée pour ces 5 cas.

En comparaison, en 2021, le CAPQ rapporte 975 cas de surdose potentielle à l'ibuprofène seul, dont 173 en intention suicidaire. Parmi les 975 cas de surdose, 827 étaient asymptomatiques et 137 symptomatiques, 111 cas ayant un effet clinique mineur possible et 17 cas ayant un effet clinique léger.

Selon le bureau du coroner du Québec, un décès impliquant la prise de naproxène a été répertorié en 2019. Des analyses toxicologiques ont mis en évidence la présence de naproxène et de cannabis. La dose de naproxène n'est pas spécifiée dans le rapport du coroner, cependant le document indique que l'homme de 43 ans recevait de la médication contre la douleur prescrite à la suite d'un accident de travail. Une condition cardiaque précaire aurait pu contribuer au décès selon le pathologiste. Le coroner conclut néanmoins à un décès accidentel par hémorragie digestive haute secondaire à un saignement gastrique, vraisemblablement précipité par la prise d'AINS.

2.6 Interactions médicamenteuses

2.6.1 Renseignements du fabricant

Plusieurs interactions sont rapportées dans la monographie, notamment avec les anticoagulants, les antihypertenseurs (dont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IECA] et les bêtabloquants), les diurétiques, la cyclosporine, les glucocorticoïdes, le lithium, le méthotrexate, l'acide acétylsalicylique (AAS) et les autres AINS (p. ex. ibuprofène) [Bayer Inc., 2021].

2.6.2 Interaction médicamenteuse avec l'AAS

La FDA s'est inquiétée de l'existence d'une interaction entre l'AAS et le naproxène qui pourrait, au moins en partie, annuler l'effet antiplaquettaire protecteur de l'AAS à faible dose [US Food and Drug Administration, 2018]. La FDA craignait que les traitements intermittents de courte durée du naproxène en vente libre entraînent des conséquences cardiovasculaires négatives. Par conséquent, l'organisme gouvernemental a demandé une étude portant sur la sécurité de cette combinaison au fabricant du naproxène. L'ECRA 15525, effectué avec un devis ouvert et en groupes parallèles, visait à déterminer les effets du naproxène sodique en vente libre à 220 mg sur l'inhibition plaquettaire lorsqu'il était ajouté à un traitement d'AAS à faible dose [US Food and Drug Administration, 2018]. L'étude n'a pas permis d'éliminer la possibilité d'une interaction entre le naproxène et l'AAS selon la FDA [US Food and Drug Administration, 2018]. Ainsi, la FDA a exigé que l'interaction avec l'AAS à faible dose apparaisse sur l'étiquette de tous les produits contenant du naproxène, avec une mention particulière lorsque l'AAS est utilisée en prévention secondaire [US Food and Drug Administration, 2018].

La FDA impose les mêmes exigences pour l'étiquetage de l'ibuprofène. L'organisme américain a également conclu que l'ibuprofène inhibe l'acétylation des plaquettes induite par l'AAS, de sorte que l'inhibition plaquettaire serait insuffisante pour prévenir les événements cardiovasculaires, même aux niveaux sériques minimaux d'ibuprofène [US Food and Drug Administration, 2018]. La dose d'ibuprofène administrée dans les études considérées par la FDA était généralement de 400 mg.

Selon les normes d'étiquetage de Santé Canada, les étiquettes et monographies des médicaments en vente libre doivent inclure les mises en garde et précautions [Santé Canada, 2015]. Cependant, les interactions médicamenteuses ne sont obligatoires que sur les renseignements d'ordonnance pour les professionnels de la santé [Santé Canada, 2015]. Depuis 2006, Santé Canada exige que l'interaction AAS-AINS apparaisse dans la monographie des AINS [Santé Canada, 2006]. De plus, Santé Canada exige que les mises en garde et précautions liées aux AINS incluent la mention :

« L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements cardiovasculaires indésirables (comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des événements thrombotiques) qui peuvent être mortels. Le risque peut progresser avec la durée d'utilisation. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque pour la maladie cardiovasculaire peuvent s'exposer à des risques plus importants » [Santé Canada, 2006].

Bref, depuis 2006, les mises en garde des AINS évoquent que ces produits « peuvent causer » des problèmes cardiovasculaires. Or, depuis 2018 et à la suite de la publication de l'étude PRECISION, la FDA affirme plus fermement que les AINS possèdent des risques cardiovasculaires et impose des précisions au niveau de l'étiquetage de ces produits.

2.7 Disponibilité

Selon la base de données Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques électronique (e-CPS) et la monographie de Aleve[®], les produits contenant du naproxène sodique 220 mg disponibles au Canada sont listés dans le [tableau 3](#) ci-dessous.

Tableau 3 Produits répertoriés au Canada

Produit	Formats disponibles (unités)	Présentation	Composition
Aleve [®] Mal de dos et douleur corporelle	26, 52 ou 57	Capsule	Naproxen sodique 220 mg
Aleve [®] en caplets	6, 24, 50, 100, 170 ou 250	Caplet	Naproxen sodique 220 mg
Aleve [®] en gélules liquides	20, 40, 80 ou 160	Capsule	Naproxen sodique 220 mg
Aleve [®] Nuit	20 ou 40	Comprimé	Naproxen sodique 220 mg Diphenhydramine 25 mg
Maxidol [®]	30	Capsule	Naproxen sodique 220 mg

Adapté de [Association des Pharmaciens du Canada, 2022; Bayer inc., 2021].

En revanche, dans la demande à l'OPQ, le fabricant mentionne que le produit Aleve[®] Mal de dos et douleur corporelle serait plutôt disponible en format de 20, 30 et 65 unités; en plus des formats indiqués dans le [tableau 3](#), le produit Aleve[®] en caplets serait aussi disponible en format de 125 et 200 unités; et enfin, le produit Aleve[®] en gélules liquides serait disponible en format de 20, 30, 65, 110 et 160 unités.

3 ANALYSES SELON LES FACTEURS D'INCLUSION À L'ANNEXE III DE L'OFFICE DES PROFESSIONS DU QUÉBEC

Le Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments établit cinq catégories de médicaments et chacune d'elles fait l'objet d'une annexe (I à V) [Gouvernement du Québec, 2021]. Un pharmacien qui vend un médicament inscrit à l'annexe III doit prendre les mesures nécessaires afin que l'information concernant les précautions et les contre-indications relatives à l'usage de ce médicament soit fournie au client [Gouvernement du Québec, 2021]. Les facteurs d'inclusion des substances aux annexes établis par l'Office des professions du Québec regroupent les différents thèmes et principes chapeautant la classification d'un médicament [Office des professions du Québec, 2021]. Les sept facteurs d'inclusion utilisés pour classer un produit en annexe III ont donc été analysés au regard du naproxène 220 mg.

3.1 Besoin initial et indication thérapeutique

- **Facteur 3.1** : Le besoin initial du médicament est habituellement identifié par le patient, le médecin ou le pharmacien, et l'utilisation occasionnelle ou chronique doit être supervisée par le pharmacien.

Selon le fabricant, le besoin initial en naproxène sodique à 220 mg est habituellement établi par le patient, et non par un médecin ou un pharmacien. Le patient peut facilement déterminer les indications thérapeutiques et le besoin initial de prendre ce médicament pour traiter les affections autodiagnostiquées et spontanément résolutive. De plus, les indications thérapeutiques sont semblables à celles d'autres analgésiques classés hors annexes comme l'acétaminophène ou vendus sous supervision pharmaceutique comme l'ibuprofène à 200 mg.

Le fabricant admet que la supervision puisse être utile dans certains cas. Considérant les données fournies par le Centre antipoison du Québec, une supervision par le pharmacien pourrait possiblement empêcher certaines personnes de se procurer le naproxène à des fins suicidaires. D'ailleurs, le nombre plus élevé de cas de surdose potentielle à l'ibuprofène avec des intentions suicidaires est possiblement relié à son accessibilité sur les étagères.

- **Facteur 3.2** : Le médicament fait partie d'une gamme de produits offerts pour l'autotraitement de maladies spontanément résolutive qui peut semer la confusion chez le patient.

Le fabricant considère que la sélection du naproxène sodique à 220 mg ne sèmera pas de confusion chez le patient. Contrairement à l'ibuprofène et à l'acétaminophène, le naproxène sodique accessible sans ordonnance n'est offert qu'en une seule concentration, soit 220 mg, ce qui réduit la confusion chez les consommateurs selon le fabricant.

Dans sa réponse de 2014, l'INESSS évoquait la posologie différente du naproxène comparativement à celles des molécules de remplacement connues comme argument en défaveur du changement d'annexe du naproxène. Il est toutefois important de noter que l'acétaminophène à libération prolongée, administré aux 8 heures, est listé à l'annexe III. De plus, certains emballages d'ibuprofène affichent 2 posologies différentes : « Prendre 1 comprimé toutes les 4 heures ou 2 comprimés toutes les 6 à 8 heures au besoin. Ne pas dépasser 6 comprimés par 24 heures » [Vita Health Products Inc., 2018].

La confusion ne provient pas seulement de la posologie. Les fabricants offrent, pour une même concentration d'un produit, plusieurs formulations, formats et stratégies marketing différents qui peuvent engendrer de la confusion malgré le fait qu'une seule concentration est offerte. Par exemple, il n'y a aucune différence notable entre le naproxène en caplets ou en gélules. Lorsque le consommateur choisit entre le naproxène, l'ibuprofène et l'acétaminophène, les options se multiplient davantage. En revanche, les impacts de confondre les 2 produits contenant du naproxène (p. ex. Aleve® et Maxidol®) sont nuls. Les impacts d'une confusion entre le naproxène et l'ibuprofène sont plutôt faibles, à condition que les mises en garde concernant les personnes vulnérables soient respectées. Une personne en bonne santé ayant consommé du naproxène 220 mg à la posologie de l'ibuprofène ou de l'acétaminophène ne subirait probablement que des effets indésirables mineurs et réversibles, en se basant sur les cas d'intoxications rapportées dans la littérature. Les impacts de confondre le naproxène et l'acétaminophène pourrait être plus importants chez les personnes vulnérables que chez les personnes en bonne santé en général. La confusion entre l'ibuprofène et l'acétaminophène comporte exactement les mêmes risques. Par conséquent, puisque le facteur 3.2 ne s'applique pas à l'ibuprofène 200 mg classé annexe III, il ne devrait pas s'appliquer au naproxène 220 mg.

3.2 Durée d'utilisation et suivi

- **Facteur 3.3** : La durée d'utilisation maximale recommandée est limitée et figure sur l'étiquetage du médicament.

Selon le fabricant, ce facteur s'applique aussi bien au naproxène sodique à 220 mg qu'à l'acétaminophène et à l'ibuprofène à 200 mg. La durée d'utilisation maximale recommandée pour le naproxène sodique à 220 mg est limitée et clairement indiquée sur la boîte du produit (3 jours en cas de fièvre, et 5 jours en cas de douleur). Le fabricant ajoute que l'usage du naproxène sodique à 220 mg selon les recommandations ne retardera pas la détection des symptômes d'une maladie grave et ne masquera pas ces symptômes.

L'étiquetage du naproxène sodique à 220 mg indique effectivement de consulter un médecin si la douleur persiste pendant plus de 5 jours, si la fièvre perdure pendant plus de 3 jours ou en cas de changement dans les symptômes.

3.3 Interactions médicamenteuses et effets indésirables

- **Facteur 3.4** : Des explications supplémentaires concernant l'usage approprié du médicament sont requises, même si l'étiquetage mentionne les effets indésirables connus, les interactions médicamenteuses cliniquement significatives ou les groupes cibles et les personnes souffrant de problèmes de santé multiples, pour lesquels certaines particularités sont identifiées.

Le fabricant énonce que ce critère ne s'applique pas puisque le profil d'effets indésirables et d'interactions du naproxène sodique à 220 mg est semblable à celui de l'ibuprofène à 200 mg, un médicament déjà inscrit à l'annexe III. Selon le fabricant, le mode d'emploi, les mises en garde importantes et les contre-indications du produit sont indiqués sur la boîte pour que le consommateur puisse les lire au point d'achat et ces renseignements sont écrits dans un langage adapté et compréhensible. Il ajoute que le feuillet d'emballage inséré dans la boîte suit le modèle de référence des lignes directrices de Santé Canada relatives à la Partie III des monographies de produits.

Étant donné les risques associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pour la femme enceinte, les personnes à risque cardio-vasculaire et les personnes atteintes d'insuffisance rénale, entre autres, la supervision d'un pharmacien s'avère nécessaire dans bien des situations. Au Québec, le code médicament a pour objectif d'indiquer aux personnes à risque les médicaments en vente libre à éviter [Ordre des Pharmaciens du Québec, 2022]. Deux lettres du code médicament s'applique au naproxène : les lettres B et D. Le B signifie que le produit peut être néfaste pour les personnes qui souffrent d'hypertension artérielle, entre autres [Ordre des Pharmaciens du Québec, 2022]. La lettre D avertit le consommateur qu'il doit éviter le produit s'il souffre d'ulcère à l'estomac ou s'il prend des anticoagulants [Ordre des Pharmaciens du Québec, 2022]. Étant donné qu'auparavant le code était inscrit sur le prix du médicament, le retrait des étiquettes de prix et la venue des codes à barres ont réduit la visibilité de ce code médicament. La responsabilité des consommateurs de lire les nombreux avertissements écrits en petits caractères sur la boîte est énorme. Néanmoins, selon les études cliniques, les risques d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables associés au naproxène sont identiques à ceux liés à l'ibuprofène, qui est classé à l'annexe III.

3.4 Dépendance, abus et usage illicite

- **Facteur 3.5** : L'action pharmacologique inhérente au médicament comporte une possibilité d'usage à des fins non médicales et d'abus qui peuvent résulter en des conséquences indésirables pour le patient.

Le fabricant stipule que le naproxène sodique à 220 mg n'a pas d'action pharmacologique inhérente pouvant mener à une utilisation à des fins non médicales et avoir des conséquences néfastes pour le patient et qu'il n'est pas susceptible de faire l'objet d'un usage abusif.

Effectivement, les propriétés pharmacologiques du naproxène ne favorisent pas la dépendance au produit. L'abus de naproxène pour soulager une douleur récalcitrante, par exemple, pourrait mener à des conséquences néfastes, même fatales, mais ce phénomène est également présent pour l'ibuprofène, classé à l'annexe III.

3.5 Conditionnement unitaire et concentration

- **Facteur 3.6** : Le conditionnement unitaire ou la concentration du médicament est suffisamment élevé pour entraîner des conséquences néfastes chez un patient qui en ferait une utilisation inappropriée.

D'après le fabricant, l'expérience sur le naproxène sodique à 220 mg en vente libre au Canada est vaste et comparable à celle d'autres produits ayant un statut moins restrictif.

Les données du CAPQ soulèvent des inquiétudes quant à l'usage inapproprié des AINS pour des intentions suicidaires. De plus, le nombre important de rapports d'effets indésirables par Canada Vigilance et les cas d'intoxications rapportés par le CAPQ démontrent que l'usage des AINS peut avoir des conséquences néfastes, mais que la majorité des cas d'expositions étaient asymptomatiques. La dose létale d'AINS n'est pas connue. Une tentative de suicide avec 320 comprimés de naproxène 220 mg a causé des effets graves, mais réversibles [Al-Abri *et al.*, 2015], alors que la même molécule peut causer des hémorragies digestives pouvant entraîner la mort selon un rapport du coroner. Le naproxène, tout comme l'ibuprofène, n'est pas dialysable à cause de ses propriétés physico-chimiques [Lelièvre *et al.*, 2020; Hoffman *et al.*, 2007], par conséquent en cas de surdosage la molécule ne peut pas être retirée de la circulation sanguine après son absorption. L'acétylcystéine est un antidote dans le traitement du surdosage en acétaminophène lorsqu'une quantité potentiellement hépatotoxique a été ingérée [Association des Pharmaciens du Canada, 2022]. Or, les AINS ne possèdent aucun antidote. Malgré les effets parfois graves nécessitant des soins intensifs, la plupart des toxicités des AINS disparaissent avec des soins de support chez les personnes en bonne santé [Hoffman *et al.*, 2007]. Les risques les plus importants associés aux AINS ne sont donc pas liés à des intoxications aiguës, mais à l'usage chronique d'AINS chez des personnes vulnérables aux niveaux cardiovasculaire et rénal. Les statistiques québécoises sur l'usage des AINS en vente libre ne sont pas disponibles, mais on sait que ces produits sont utilisés pour traiter des maux variés tant occasionnels que chroniques, tel que l'ostéoarthrite. Considérant que le naproxène est contre-indiqué chez les personnes de moins de 12 ans et que l'ostéoarthrite survient chez une population plus âgée, l'usage de naproxène pour traiter les maladies chroniques au long terme est plus préoccupant. Ainsi, le reclassement du naproxène en annexe III pourrait engendrer une croissance de sa consommation chez les personnes plus âgées, possiblement plus vulnérables.

En 2017, l'INESSS a évalué la possibilité de mettre en annexe III seulement de plus petits formats d'acétaminophène, d'ibuprofène et d'acide acétylsalicylique. Ces travaux concluaient que l'impact d'une restriction des formats dans d'autres pays ne démontre pas de façon claire une diminution des taux d'intoxications volontaires ou involontaires et que les formats plus petits d'acétaminophène contiennent eux-mêmes des doses létales [Institut national d'excellence en santé et service sociaux (INESSS), 2017]. Le conditionnement unitaire et la concentration du naproxène ne posent pas de problématique particulière, de la même façon que l'ibuprofène.

3.6 Résistance

- **Facteur 3.7** : L'utilisation peut favoriser le développement de résistance bactérienne.

Puisque le naproxène ne possède aucune activité antibactérienne, ce facteur ne s'applique pas.

4 AUTRES JURIDICTIONS

Selon le fabricant, le naproxène sodique 220 mg est vendu sans ordonnance au Canada sous la marque Aleve® depuis juin 2009.

Le naproxène 220 mg a été approuvé en 1994 pour la vente sans ordonnance aux États-Unis par la Food and Drug Administration (FDA), sans restriction [US Food and Drug Administration, 2018]. En 2009, des mises en garde supplémentaires ont été ajoutées sur les étiquettes pour aviser le consommateur du risque accru de crise cardiaque et d'embolie lorsque le naproxène est pris en dose supérieure aux doses indiquées ainsi que pour préciser qu'il est contre-indiqué pour les personnes souffrant d'asthme [US Food and Drug Administration, 2018]. Plus précisément, l'étiquetage de l'ibuprofène et du naproxène en vente libre a été révisé pour inclure les mentions « Ne pas utiliser juste avant ou après une chirurgie cardiaque » et « Lors de l'utilisation de ce produit, le risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral peut augmenter si vous utilisez un autre médicament ». En 2017, la FDA a approuvé les révisions suivantes pour l'étiquetage d'ibuprofène et de naproxène en vente libre [US Food and Drug Administration, 2018]:

- Mise en garde contre les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux: *les AINS, à l'exception de l'aspirine, augmentent le risque de crise cardiaque, d'insuffisance cardiaque et d'accident vasculaire cérébral. Ceux-ci peuvent être mortels. Le risque est plus élevé si vous utilisez une dose plus élevée que recommandée ou si vous en prenez plus longtemps que prévu.*
- Le libellé « *Demandez à un médecin avant d'utiliser ce produit si vous souffrez d'hypertension, de maladie cardiaque, de cirrhose du foie ou de maladie rénale. maladie rénale* » a été révisé pour inclure « *ou si vous avez eu un accident vasculaire cérébral* ».

En 2018, selon le site Web de la FDA², la compagnie Magno-Humphries Laboratories, inc. a procédé à un rappel volontaire d'un lot de comprimés de laxatif de séné (marque Basic Drugs, 8,6 mg de sennosides) en raison d'une plainte selon laquelle le flacon étiqueté comme laxatif de séné contenait en fait du naproxène 220 mg.

En Grande-Bretagne, le naproxène 250 mg a changé de statut le 7 octobre 2016 pour devenir en vente libre dans tous les commerces (classé GSL pour « general sale list ») pour la dysménorrhée. Il y est toutefois limité au format de 9 comprimés [Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), 2021]. Le naproxène sodique 220 mg par comprimé ne semble pas être commercialisé en Grande-Bretagne. Par ailleurs, l'ibuprofène 200 mg combiné au paracétamol 500 mg a également changé de statut le 16 août 2021, ce produit est désormais classé GSL en format de 16 comprimés [Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), 2021].

² Disponible à l'adresse : <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/magno-humphries-laboratories-inc-issues-voluntary-nationwide-recall-basic-drugs-brand-senna-laxative>.

En France, le naproxène sodique 220 mg est sur la liste II (médicaments soumis à prescription médicale) [Vidal France, 2022].

En Australie, le naproxène 250 mg et moins, en format de 30 comprimés ou moins, est en vente libre en pharmacie seulement (« schedule 2 »), soit l'équivalent de l'annexe III au Québec [Therapeutic Goods Administration, 2016].

Au Canada, depuis mars 2015, l'association nationale des organismes de réglementation de la pharmacie (ANORP) place le naproxène 220 mg hors annexe lorsque conditionné dans des formats contenant 6600 mg ou moins du produit (soit un maximum de 30 comprimés) [Association nationale des organismes de réglementation de la pharmacie (ANORP), 2022]. Les formats de naproxène 220 mg contenant plus de 6600 mg sont classés à l'annexe III, alors que les dosages plus élevés de naproxène sont classés à l'annexe I [Association nationale des organismes de réglementation de la pharmacie (ANORP), 2022]. Les recommandations de l'ANORP sont systématiquement appliquées dans la grande majorité des provinces canadiennes sauf le Québec.

Notons que pour l'ibuprofène, solution de remplacement au naproxène, l'ANORP ne distingue pas entre les concentrations de 200, 300 et 400 mg dans ses recommandations, toutes ces concentrations étant inscrites hors annexe (dans les formats contenant jusqu'à 18 000 mg) [Association nationale des organismes de réglementation de la pharmacie (ANORP), 2022], alors que le Québec place l'ibuprofène 200 mg à l'annexe III et les concentrations de 300 et 400 mg à l'annexe II.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

L'INESSS considère que les risques associés à l'usage inapproprié du naproxène ne sont ni nuls ni faibles, mais qu'ils sont équivalents à ceux de l'ibuprofène classé à l'annexe III selon le Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments. Néanmoins, considérant qu'aucun antidote ne peut renverser les effets négatifs des AINS, qu'ils ne sont pas dialysables, qu'ils possèdent une liste importante de mises en garde et d'interactions médicamenteuses, que les nombreux avertissements sur les étiquettes ne sont pas toujours respectés, que leur usage pour traiter des maladies chroniques engendre des risques cardiovasculaires et rénaux non négligeables et que le marché des AINS croît avec le vieillissement de la population, l'accès aux AINS en vente libre soulève des enjeux de santé publique.

Considérant que :

- les effets indésirables et les interactions médicamenteuses associés au naproxène sont comparables aux autres AINS, dont l'ibuprofène;
- la toxicité du naproxène en cas de surdosage est comparable aux autres AINS, dont l'ibuprofène;
- la dose létale de naproxène, ainsi que des AINS en général, n'est pas connue;
- Santé Canada oblige les fabricants à inscrire plusieurs informations importantes sur les emballages des AINS;
- les risques d'abus, de dépendance ou d'usage illicite sont faibles;
- dans plusieurs autres juridictions, dont les autres provinces canadiennes, le naproxène est vendu hors annexe depuis plusieurs années, et le nombre de déclarations d'effets indésirables au niveau canadien entre le naproxène et l'ibuprofène est comparable.

Par souci d'équité et de cohérence avec le classement de l'ibuprofène, l'INESSS n'est pas en défaveur du reclassement du naproxène à l'annexe III du Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments. Toutefois, une meilleure visibilité et une plus grande diffusion du code médicament de l'Ordre des pharmaciens du Québec sont nécessaires pour mieux protéger le public.

RÉFÉRENCES

- Al-Abri SA, Anderson IB, Pedram F, Colby JM, Olson KR. Massive naproxen overdose with serial serum levels. *Journal of Medical Toxicology* 2015;11(1):102-5.
- Alun-Jones E et Williams J. Hyponatremia and fluid retention in a neonate associated with maternal naproxen overdosage. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 1986;24(3):257-60.
- Andersohn F, Suissa S, Garbe E. Use of first-and second-generation cyclooxygenase-2–selective nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113(16):1950-7.
- Association des Pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques [site Web]. Association pharmaceutique canadienne; 2022. Disponible à : <https://www.e-therapeutics.ca/search>.
- Association nationale des organismes de réglementation de la pharmacie (ANORP). Base de données des Annexes nationales de médicaments [site Web]. 2022. Disponible à : <https://napra.ca/nds/naproxen-or-its-salts> (consulté le 2022-02-16).
- Aygenel G, Akbuga B, Keles A. Acute pancreatitis following naproxen intake. *European Journal of Emergency Medicine: Official Journal of the European Society for Emergency Medicine* 2006;13(6):372-.
- Bally M, Dendukuri N, Rich B, Nadeau L, Helin-Salmivaara A, Garbe E, Brophy JM. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *bmj* 2017;357
- Bayer Inc. Monographie Aleve(R) Caplets, Aleve(R) en gélules liquides, Aleve(R) Mal de dos et douleur corporelle. 2021.
- Chan AT, Manson JE, Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Curhan GC, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006;113(12):1578-87.
- Couto A, Troullos E, Moon J, Paredes-Diaz A, An R. Analgesic efficacy and safety of non-prescription doses of naproxen sodium in the management of moderate osteoarthritis of the knee or hip. *Current Medical Research and Opinion* 2018;34(10):1747-53.
- Fosbøl E, Gislason G, Jacobsen S, Folke F, Hansen M, Schramm T, et al. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2009;85(2):190-7.
- Fosbøl EL, Folke F, Jacobsen S, Rasmussen JN, Sørensen R, Schramm TK, et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs among healthy individuals. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2010;3(4):395-405.

- Fredell EW et Strand LJ. Naproxen overdose. JAMA 1977;238(9):938-.
- García Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. Journal of the American College of Cardiology 2008;52(20):1628-36.
- Gouvernement du Canada. Recherche dans la base de données en lignes des effets indésirables de Canada Vigilance [site Web]. 2022. Disponible à : <https://cvp-pcv.hc-sc.gc.ca/arq-rei/index-fra.jsp> (consulté le 2022-02-24).
- Gouvernement du Canada. Rappels et avis de sécurité : Mise à jour de l'étiquetage sur la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à partir de la 20e semaine de grossesse et les risques de lésions rénales pour le fœtus. [site Web]. 2021. Disponible à : <https://recalls-rappels.canada.ca/fr/avis-rappel/mise-jour-etiquetage-sur-prise-anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-partir-20e> (consulté le 2022-02-24).
- Gouvernement du Canada. Nouveaux renseignements sur l'innocuité de l'ibuprofène d'ordonnance : risque de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral associé à de fortes doses [site Web]. 2015. Disponible à : <https://recalls-rappels.canada.ca/fr/avis-rappel/nouveaux-renseignements-sur-innocuite-ibuprofene-ordonnance-risque-crise-cardiaque-et> (consulté le 2022-03-02).
- Gouvernement du Québec. Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments. Gouvernement du Québec : Éditeur officiel du Québec; 2021(MàJ2021).
- Gunter B, Butler K, Wallace R, Smith S, Harirforoosh S. Non - steroidal anti - inflammatory drug - induced cardiovascular adverse events: a meta - analysis. Journal of clinical pharmacy and therapeutics 2017;42(1):27-38.
- Hoffman RS, Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Flomenbaum NE. Goldfrank's manual of toxicologic emergencies. McGraw-Hill Medical; 2007.
- Institut national d'excellence en santé et service sociaux (INESSS). Reclassification des grands formats d'acétaminophène, d'ibuprofène et d'acide acétylsalicylique à l'annexe II. Québec 2017 .
- Jevsevar DS, Shores PB, Mullen K, Schulte DM, Brown GA, Cummins DS. Mixed treatment comparisons for nonsurgical treatment of knee osteoarthritis: a network meta-analysis. JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons 2018;26(9):325-36.
- Kulling PE, Backman EA, Skagius AS, Beckman EA. Renal impairment after acute diclofenac, naproxen, and sulindac overdoses. J Toxicol Clin Toxicol 1995;33(2):173-7.

- Kyeremateng K, Troullos E, Paredes-Diaz A. Safety of naproxen compared with placebo, ibuprofen and acetaminophen: a pooled analysis of eight multiple-dose, short-term, randomized controlled studies. *Curr Med Res Opin* 2019;35(10):1671-6.
- Lebel GD, Marjolaine. Les appels au Centre antipoison du Québec: les demandeurs et les types d'exposition. *Bulletin d'information toxicologique* 2015;31(3):12-24.
- Lelièvre B, Drouillard I, Thill C, Le Roux G, Bruneau C, Mahé J, et al. Severe poisoning with naproxen causing coagulopathy. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2020;126(5):458-63.
- Martinez R, Smith DW, Frankel LR. Severe metabolic acidosis after acute naproxen sodium ingestion. *Annals of emergency medicine* 1989;18(10):1102-4.
- McGettigan P et Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS medicine* 2011;8(9):e1001098.
- McGettigan P et Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *Jama* 2006;296(13):1633-44.
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Approved reclassifications to 30 September 2021 [site Web]. UK Government; 2021. Disponible à : <https://www.gov.uk/guidance/medicines-reclassify-your-product> (consulté le 2022-02-16).
- Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med* 2016;375(26):2519-29.
- Office des professions du Québec. Les facteurs d'inclusion des substances guidant l'Office des professions dans la classification des médicaments. 2021.
- Ordre des Pharmaciens du Québec. Code médicament [site Web]. 2022. Disponible à : <https://www.opq.org/categorie-produit/code-medicament/> (consulté le 2022-02-22).
- Pharmascience Inc. Monographie de produit : pms-Naproxen EC. Montréal 2012 :. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00019505.PDF.
- Santé Canada. Ligne directrice : Étiquetage des médicaments pharmaceutiques destinés à l'usage des humains. Canada 2015 :. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/etiquetage-medicaments-pharmaceutiques-destines-usage-humains.html>.
- Santé Canada. Ligne directrice : Information de base sur la monographie des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Canada 2006 :. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains/ligne-directrice-information-base->

[monographie-anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains.html](#) (consulté le 2022-03-02).

Therapeutic Goods Administration. Naproxen [site Web]. Australian Government, Department of Health; 2016. Disponible à : <https://www.tga.gov.au/book-page/22-naproxen> (consulté le 2022-02-18).

US Food and Drug Administration. FDA Joint Arthritis Advisory Committee and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee Meeting on Cardiovascular Thrombotic Events and Benefit/Risk of NSAIDs. 2018.

Van der Linden MW, Van der Bij S, Welsing P, Kuipers EJ, Herings RM. The balance between severe cardiovascular and gastrointestinal events among users of selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009;68(5):668-73.

Van Staa TP, Rietbrock S, Setakis E, Leufkens HG. Does the varied use of NSAIDs explain the differences in the risk of myocardial infarction? *Journal of internal medicine* 2008;264(5):481-92.

Vidal France. Alevetabs 220 mg cp pellic [site Web]. 2022. Disponible à : <https://www.vidal.fr/medicaments/alevetabs-220-mg-cp-pellic-105631.html> (consulté le 2022-02-16).

Vita Health Products Inc. Product monograph : Ibuprofen tablets 200mg. 2018. January 10, 2018.

Waugh PK et Keatinge DW. Hypoprothrombinemia in naproxen overdose. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy* 1983;17(7-8):549-50.

White WB, Kloner RA, Angiolillo DJ, Davidson MH. Cardiorenal Safety of OTC Analgesics. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2018;23(2):103-18.

ANNEXE A

Lettre de l'Office des professions du Québec à l'INESSS



PAR COURRIEL

Le 16 février 2022

Madame Catherine Truchon
Directrice
Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3

Objet : *Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments* – Demande de reclassement d'un médicament

Madame la Directrice,

L'Office des professions du Québec (Office) a reçu des demandes de reclassement des médicaments suivants :

- Pedialyte, de l'annexe III du *Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments* (RLRQ, c. P-10, r. 12) (Règlement) à hors annexe;
- Naproxène sodique 220 mg de l'annexe II à l'annexe III du Règlement;
- Les substances suivantes en santé animale :
 - Glycosaminoglycane (formes pharmaceutiques destinées à une administration par voie orale), de l'annexe V du Règlement à hors annexe;
 - Imidaclopride (Avantage II, K9 Advantix II et Avantage Multi), de l'annexe V du Règlement à hors annexe;
 - Monensin sodique, de l'annexe IV à l'annexe V du Règlement;
 - Salinomycine sodique, de l'annexe IV à l'annexe V du Règlement.

Selon l'article 37.1 de la *Loi sur la pharmacie* (RLRQ, c. P-10), l'Office, après consultation de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), du Collège des médecins du Québec (CMQ), de l'Ordre professionnel des médecins vétérinaires du Québec (OMVQ) et de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ), peut, par règlement, établir des catégories de médicaments et déterminer pour chacune, s'il y a lieu, par qui et suivant quelles conditions et modalités de tels médicaments peuvent être vendus. Ces règles peuvent différer pour un même médicament selon qu'il est destiné à la consommation humaine ou animale.

...2

800, place D'Youville, 10^e étage
Québec (Québec) G1R 5Z3
Téléphone : 418 643-6912
Sans frais : 1 800 643-6912
Télexcopieur : 418 643-097
www.orso.ooiv.qc.ca

Conformément à cet article, la présente vise à consulter l'INESSS sur ces demandes de reclassement. Le personnel chargé de répondre à la présente consultation pourra télécharger la documentation afférente à ces demandes de reclassement au moyen des liens suivants :

- Pour le Pedalyte et le Naproxène sodique 220 mg : <https://partage.opq.gouv.qc.ca/index.php/s/f5qn9zPr5sXqANQ>. Le mot de passe qui lui sera exigé pour procéder au téléchargement est le suivant : 2mNqGw9A2.
- Pour le Glycosaminoglycane, l'Imidaclopride, le Monensin sodique et le Salinomycine sodique : <https://partage.opq.gouv.qc.ca/index.php/s/GQIGc3lfeivn4NY>. Le mot de passe qui lui sera exigé pour procéder au téléchargement est le suivant : t4X4KKmw9.

Pour toute question sur cette consultation, je vous invite à communiquer avec monsieur Charles Gagnon, de la Direction de la veille et des orientations de l'Office. Vous pourrez le joindre par courriel à l'adresse charles.gagnon@opq.gouv.qc.ca. L'Office souhaiterait recevoir vos commentaires d'ici le vendredi 20 mai 2022.

Je vous remercie de votre collaboration habituelle et vous prie de recevoir, Madame la Directrice, mes salutations distinguées.

Le directeur de la veille et des orientations par intérim,



Gabriel Fontaine

c. c. M^{me} Ann Lévesque, directrice adjointe, volets scientifique et transversal
Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé

³ Les demandes concernant le naproxène et les produits vétérinaires sont adressées dans des rapports distincts.

ANNEXE B

Études sur le risque cardiovasculaire associé aux faibles doses ou à la faible fréquence d'administration d'AINS

Référence	Taille de l'échantillon	Type d'étude	Résultat d'intérêt	Faible dose ou fréquence d'AINS	Risque (IC 95 %)
[Andersohn <i>et al.</i> , 2006]	486 378 personnes de plus de 40 ans enregistrées dans une base de données en Grande-Bretagne (entre 1er Juin 2000 et 31 Octobre 2004); 3643 cas IM; 13 918 cas contrôles	Étude cas-contrôle rétrospective	Risque d'infarctus du myocarde	Ibuprofène <1200 mg/j Naproxène ≤750 mg/j	RRM : 0.99 (0.81-1.21) RRM : 1.19 (0.79-1.80)
[Chan <i>et al.</i> , 2006]	70 971 femmes âgées entre 44 et 69 ans; 2041 événements majeurs	Étude de cohorte prospective	Risque d'infarctus du myocarde	Usage 1 à 21 jours par mois vs non-usage	1 à 4 jours : RRM : 0.95 (0.79-1.14) 5 à 14 jours: RRM : 1.00 (0.81-1.22) 15 à 21 jours : RRM : 0.91 (0.67-1.23)
[García Rodríguez <i>et al.</i> , 2008]	716 395 personnes âgées entre 50 et 84 ans de la base de données THIN (entre janvier 2000 à octobre 2005); 8852 cas d'IM vs 20 000 cas contrôles	Étude cas-contrôle rétrospective	Risque d'infarctus du myocarde	Ibuprofène <1200 mg/j Naproxène ≤750 mg/j	RR ibuprofène vs non-usage : 1.00 (0.80-1.25) RR pour naproxène : 0.90 (0.50-1.60)
[Van Staa <i>et al.</i> , 2008]	729 294 utilisateurs d'AINS et 443 047 cas contrôles (1987-2006)	Étude de cohorte rétrospective	Risque d'infarctus du myocarde	Ibuprofène <1200 mg/j Naproxène <1000 mg/j	RR : 1.05 (0.91-1.22) RR : 0.99 (0.85-1.17)
[Van der Linden <i>et al.</i> , 2009]	485 059 utilisateurs AINS (Janvier 2001 à décembre 2004); 2196 et 5500 cas d'hospitalisation pour IM ou événement CV, respectivement	Étude cas-contrôle rétrospective	Risque d'hospitalisation pour IM ou autres événements CV (angine instable, AVC, ischémie transitoire)	Ibuprofène <1200 mg/j	OR pour IM : 1.51 (1.06-2.14)
[Fosbøl <i>et al.</i> , 2009]	1 028 437 personnes issues d'une base de données danoise (1997-2005)	Étude de cohorte rétrospective	Risque CV (mort et IM)	Ibuprofène <1200 mg/j Naproxène ≤500 mg/j	HR pour composite CV : 0.92 (0.86-0.97); P < .01 HR pour composite CV : 0.90 (0.76-1.06)

Référence	Taille de l'échantillon	Type d'étude	Résultat d'intérêt	Faible dose ou fréquence d'AINS	Risque (IC 95 %)
[Fosbøl <i>et al.</i> , 2010]	1 028 437 personnes issues d'une base de données danoise (1997-2005)	Étude de cohorte rétrospective	Risque de mort coronarienne ou IM ou AVC	Ibuprofène <1200 mg/j Naproxène ≤500 mg/j	OR pour mort ou IM : 1.45 (1.19-1.77); P < .01 OR pour mort ou IM : 1.37 (0.83-2.27)
[McGettigan et Henry, 2006]		Revue de littérature avec méta-analyse	Risque d'événements CV majeurs	Ibuprofène Toutes doses Naproxène Toutes doses	RR: 1.07 (0.97-1.18) RR: 0.97 (0.87-1.07)
[McGettigan et Henry, 2011]		Revue de littérature avec méta-analyse	Risque d'événements CV majeurs	Ibuprofène <1800 mg/j Naproxène <1000 mg/j	RR : 1.05 (0.96-1.15) RR : 0.97 (0.87-1.08)
[Bally <i>et al.</i> , 2017]	446 763 personnes (61 460 cas IM vs 385 303 cas contrôles)	Revue de littérature avec méta-analyse	Risque d'infarctus du myocarde	Ibuprofène <1200 mg/j, 8 à 30 jours Ibuprofène <1200 mg/j, plus de 30 jours Naproxène ≤750 mg/j, 8 à 30 jours Naproxène ≤750 mg/j, plus de 30 jours	OR ajusté : 1.04 (0.72-1.35) OR ajusté : 1.32 (1.02-1.74) OR ajusté : 1.23 (0.90-1.61) OR ajusté : 1.21 (0.95-1.52)

Adapté de [White *et al.*, 2018]

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

