

BULLETIN D'INFORMATION DU MEDICAMENT ET DE PHARMACOVIGILANCE

JANV. FEV. 94 N° 51

ISSN : 1169 - 8772

DOIT-ON UTILISER LE MISOPROSTOL EN PREVENTION DES LESIONS GASTRODUODENALES LORS D'UN TRAITEMENT DE COURTE DUREE PAR LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS (AINS) ?

Les traitements par les AINS peuvent exposer aux risques de lésions digestives, notamment gastriques, dont la complication la plus grave est l'hémorragie. Ces complications peuvent avoir une incidence potentielle importante si l'on tient compte du niveau de consommation des AINS : en France 70 millions de boîtes d'AINS et 50 millions de boîtes "d'aspirine" sont vendues chaque année (1).

Les AINS peuvent entraîner des lésions hémorragiques pétéchiales ou érosives dans 20 à 40 % des cas (2). Il est cependant important de noter que la prise d'aspirine au long cours induit une adaptation de la muqueuse gastrique et une diminution progressive des lésions endoscopiques (3).

Certains auteurs ont noté qu'une majorité des accidents sévères surviennent en cas de traitement prolongé par les AINS, cependant des cas d'hémorragies ont été notés dans la première semaine de traitement (2). On constate souvent l'addition d'un autre AINS ou une modification posologique dans le mois précédent l'hémorragie.

Un groupe à risque apparaît très clairement dans la plupart des études, celui des femmes âgées de plus de 65 ans. Le degré de sévérité de la lésion n'est pas forcément corrélé à la symptomatologie. Les hémorragies sont le plus souvent asymptomatiques. Les associations (à dose élevée) d'AINS entre eux, comme avec l'aspirine ou les anticoagulants semblent plus dangereuses qu'une monothérapie.

En ce qui concerne la nature de l'AINS prescrit, certains auteurs ont montré que l'indométhacine, l'aspirine, la phénylbutazone, et le piroxicam pourraient être plus gastrotoxiques que les autres AINS (4). Néanmoins la dose utilisée et la durée du traitement de l'AINS sont aussi des facteurs de risque (5).

Les AINS agissent sur la muqueuse gastrique de 2 façons (6) :

- par toxicité directe (ceci est certain pour l'aspirine, possible pour certains AINS)
- par inhibition de la cyclooxygénase et donc de la synthèse des prostaglandines (PG) et des prostacyclines gastriques. Ceci conduit à une diminution de la résistance de la barrière muqueuse aux agressions endogènes et exogènes.

La responsabilité d'*Helicobacter pylori* dans l'hémorragie sous AINS est largement débattue (7) (10).

Le misoprostol (Cytotec®) est un analogue synthétique de la prostaglandine E1 possédant les propriétés suivantes :

- Antisécrétoires :

Il aurait une action directe sur les cellules pariétales de l'estomac et entraînerait une inhibition de la sécrétion acide après fixation aux récepteurs spécifiques aux PG. Trente minutes après la prise d'un comprimé, la sécrétion acide produite par un repas est réduite de 50 % et persiste 3 heures.

- Protecteur de la muqueuse gastrique :

Par l'intermédiaire d'une augmentation de la sécrétion de mucus, de bicarbonates et du flux sanguin gastrique (8).

Les indications du misoprostol publiées dans le Vidal 93 sont : "les traitements des lésions gastroduodénales induites par les AINS et le traitement préventif des lésions gastriques induites par les AINS chez les patients à risque, pour lesquels un traitement anti-inflammatoire de durée prolongée est jugé indispensable".

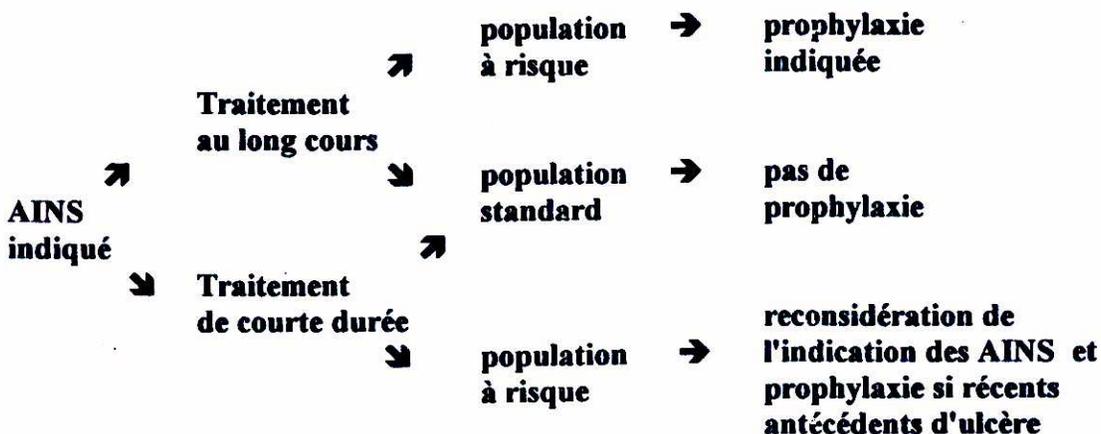
L'effet secondaire le plus fréquemment noté est une diarrhée rapportée pour 4 à 39 % des malades. Celle-ci régresse dans la plupart des cas après 2 à 4 semaines de traitement. Les dyspepsies affectent 43 % des patients et des douleurs abdominales sont présentes chez 16 à 33 % des patients (cependant, il est difficile d'imputer ces douleurs au misoprostol dans la mesure où elles sont présentes chez un nombre important de patients sous placebo) (9).

Le misoprostol (400-800 mcg/j) commencé dès le début d'un traitement par les AINS diminue les risques d'ulcère gastrique de 15 % par rapport au placebo. Il s'est avéré supérieur aux Antihistaminiques H2 et au sucralfate dans la prévention des lésions gastroduodénales diagnostiquées par endoscopie. L'incidence des ulcères après addition de misoprostol pendant 2 semaines est de 2,3 % contre 19 % sous placebo (8), (10).

Il ralentit aussi l'évolution des lésions de la muqueuse gastrique et diminue les douleurs chez des patients sous traitement au long cours par des AINS (8), (10).

Les antiacides ont démontré essentiellement une action symptomatique chez des patients se plaignant d'épigastralgies après prise d'AINS. Les Anti H2 n'ont démontré une action prophylactique que sur les ulcères duodénaux.

PROPOSITION D'ARBRE DE DECISION



Recommandations - La démarche préventive des lésions digestives consiste à peser les indications des traitements aux AINS. L'utilisation de corticostéroïdes à faibles doses, si elle est justifiée, présenterait un risque ulcérogène moindre.

La posologie minimale efficace d'AINS doit être prescrite et les comprimés pris avec les repas. Dans une population à risque bien définie une prévention des lésions gastriques peut s'imposer en faisant appel au misoprostol. En dehors de cette population, l'utilisation du misoprostol en prophylaxie ne semble pas être justifiée.

- 1 - FLORENT C et al. *Gastroenterol Clin Biol* 13 : 235-8, 1989
- 2 - ANONYME *La Revue du Praticien* 232 : 22-5, 1993
- 3 - DAVID Y et al. *Dig Dis Sci* 28 : 1-6, 1983
- 4 - MICROMEDEX, INC 1993
- 5 - ROBERT EE et al. *Clin Pharm* 8 : 627-44, 1989
- 6 - FLORENT C et al. *La Lettre du Pharmacologue* 6 : 178-81, 1992
- 7 - HERESBACH D et al. *GUT* 33 : 1608-11, 1992
- 8 - ANONYME *Drug & Ther Perspectives* 2 : No 1, 1993
- 9 - ANONYME *Drug Ther Bull* 28 : 25-26, 1990
- 10 - GRAHAM et al. *Lancet* 2 : 1277-80, 1988

Patrick ZAMPARUTTI
Pharmacien

Avec la collaboration de Monsieur le Professeur PAWLITSKY, Service Rhumatologie
et Monsieur le Docteur HERESBACH, Service Hépatogastroentérologie

QUESTION : Quelles sont les conséquences possibles d'une association morphine / buprénorphine (Temgesic®) ?

REPONSE :

La buprénorphine est un dérivé qui possède une action analgésique après liaison aux récepteurs aux opiacées du Système Nerveux Central. Elle est considérée comme un agoniste partiel des récepteurs mu (μ) ; néanmoins certaines données expérimentales suggèrent la contribution des récepteurs kappa (κ) à son activité (Tableau 1). Un agoniste partiel se comporte en agoniste μ classique à faibles doses, et en antagoniste à doses élevées ou en présence d'un autre agoniste morphinique.

Les effets de la buprénorphine atteignent un seuil plafond pour des doses de l'ordre de 1,2 mg par prise (2). Par conséquent au dessus de ce seuil, l'effet analgésique (mais aussi la dépression respiratoire, le myosis, le ralentissement du transit intestinal) n'augmentent patiquement pas. (3).

Malgré une marge de sécurité importante, lors de surdosage, les effets de la buprénorphine ne sont pas facilement réversibles par les antidotes comme la naloxone (Narcan®).

La buprénorphine a une forte affinité pour les récepteurs μ . Lorsque un patient reçoit de la morphine puis de la buprénorphine, cette dernière déplace la morphine de ses sites de fixation (Figure 1). On constate alors que cette association a un effet analgésique moindre. La durée de l'effet antagoniste pourrait être de 2 à 24 heures selon les auteurs (5), (6), (7).

On a montré que la buprénorphine peut antagoniser la dépression respiratoire produite par une dose de fentanyl sans pour autant en inhiber totalement l'effet antalgique (4). On explique ce phénomène, par la présence de 2 sous-types de récepteur μ : μ_1 à haute affinité (pour le fentanyl) qui semble provoquer l'effet analgésique et des récepteurs μ_2 à plus faible affinité auxquels on attribue la dépression respiratoire.

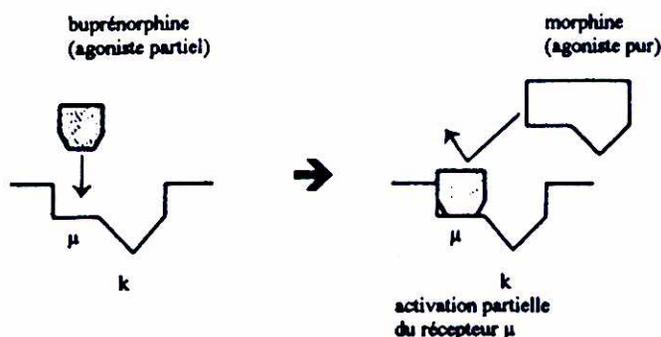
CONCLUSION

L'association de buprénorphine à la morphine (ou à tout autre morphinique: codéine, dextropropoxyphène, Di-Antalvic®...) diminue l'efficacité analgésique de ces derniers. Si l'utilisation ultérieure de morphiniques est prévue (cas de traumatisés dirigés vers des blocs opératoires), il est préférable d'utiliser un autre antalgique que la buprénorphine afin de ne pas gêner l'efficacité des morphiniques utilisés en anesthésiologie.

Tableau 1 - Types de récepteurs aux opiacées : actions pharmacologiques

TYPES DE RECEPTEURS	ACTIONS
Mu (μ)	analgésie supraspinale (μ_1 ?) dépression respiratoire (μ_2 ?) euphorie
Kappa (κ)	dépendance physique analgésie spinale myosis
Sigma (σ)	sédation dysphorie hallucinations
Delta (δ)	stimulation vasomotrice modifications du comportement affectif ? analgésie ?

Figure 1 - Interaction buprénorphine-récepteur : (administrée seule ou en présence de morphine) (1)



- 1 - LIPMAN A. Am. Hosp Pharm 47: S7-S13, 1990
- 2 - SCHERING-PLOUGH, Communication Personnelle, 1994
- 3 - SCHORDERET et al: Pharmacologie; des Concepts Fondamentaux aux Applications Thérapeutiques, 1989
- 4 - GODMAN and GILMAN. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8eme édition
- 5 - HURPE et al. Médecine d'Urgence 15: 116-126, 1993
- 6 - MICROMEDEX, INC, 1993
- 7 - GIROUD JP et al. Pharmacologie Clinique; Bases de la Thérapeutique, 1988

Patrick ZAMPARUTTI
Pharmacien

Avec la collaboration de Madame le Docteur FAUCHEUX, Anesthésiste
et Monsieur le Professeur LAGENTE, Pharmacologue Faculté Pharmacie

COMITE DE REDACTION :

- Michel LE DUFF, Patrick ZAMPARUTTI, Gaëlle MENARD, Stéphanie JUTEAU, Anne BROUARD, Pascal ASSICOT. Centre Régional d'Information du Médicament
- Hervé ALLAIN, Catherine BENETON, Jean BEUCHARD, Christine SOUHAITE : Centre Régional de Pharmacovigilance

Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament - C. R. I. M. - C. H. R. PONTCHAILLOU - 35033 RENNES CEDEX - ☎ 99.28.42.51 ou 99.28.43.42