

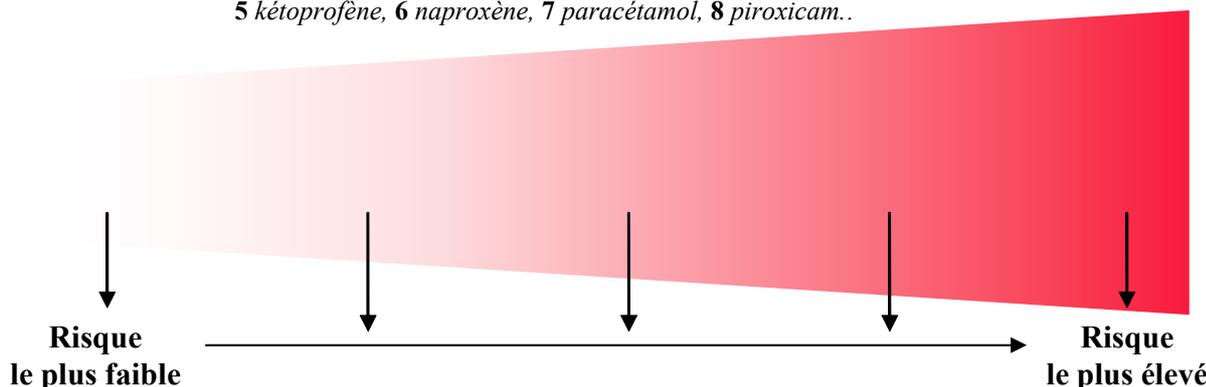
## Prévenir les effets indésirables gastro-duodénaux des AINS Test préalable d'autoévaluation des connaissances et des pratiques

### 1. Statistiquement, pour 100 patients traités par AINS, environ combien manifesteront ?

- des maux d'estomac 0    25    50    75    100
- des lésions endoscopiques sur la muqueuse de l'estomac 0    25    50    75    100
- des complications digestives graves (ulcère perforé, obstruction, hémorragie, ...) 0    25    50    75    100

### 2. Positionner sur le schéma ci-dessous les molécules (ou les chiffres correspondants) en fonction du risque de complications digestives graves :

Par ordre alphabétique : 1 *coxibs*, 2 *diclofénac*, 3 *ibuprofène*, 4 *indométacine*,  
5 *kétoprofène*, 6 *naproxène*, 7 *paracétamol*, 8 *piroxicam*..



### 3. Quels sont les effets démontrés des traitements préventifs des effets digestifs des AINS ?

Utiliser les symboles :  $\blacktriangledown$  : Diminution    ? : Absence d'effet (ou effet non démontré)

	Action sur les lésions à l'endoscopie	Action sur les complications digestives graves
Analogue de prostaglandine Ex : <i>misoprostol</i>		
Inhibiteur de Pompes à Protons Ex : <i>oméprazole</i>		
Anti H2 Ex : <i>ranitidine</i>		

### 4. Pour éviter une complication digestive grave liée aux AINS chez des patients à risque, combien de patients est-il nécessaire de traiter avec un antiulcéreux ?

- 30 patients     80 patients     150 patients     260 patients

### Réponse 1.

Pour 100 patients traités par AINS,

- ⊗ **Jusqu'à 50 patients** pourront ressentir des **maux d'estomac** <sup>1</sup>
- ⊗ **De l'ordre de 15 à 30 patients** pourront présenter des **lésions à l'endoscopie** <sup>1</sup>.
- ⊗ **Environ 1 patient** risque une **complication digestive grave**. L'incidence des complications digestives graves est d'environ 0,4 % chez les patients sans facteurs de risques après 6 mois de traitement <sup>2</sup>. Tous risques confondus, elle est comprise entre 0,5 et 1,5 années-patients <sup>3</sup>.

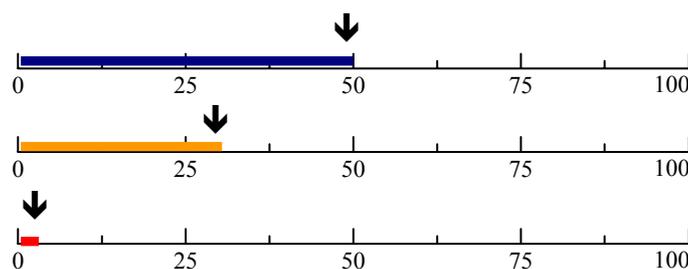
Les douleurs épigastriques sous AINS ne sont pas prédictives de complications graves. De même, leur absence ne met pas à l'abri de complications graves.

La survenue de lésions découvertes lors d'une endoscopie digestive n'est pas plus prédictive de complications graves <sup>4</sup>.

Les principaux facteurs de risque, liés aux patients, d'ulcères compliqués sous AINS sont <sup>1,2</sup> :

- l'âge élevé (sans seuil déterminé) <sup>(a)</sup>,
- un antécédent d'ulcère ou d'hémorragie digestive.
- certaines co-morbidités : les maladies cardiovasculaires, la polyarthrite rhumatoïde.
- la prise concomitante de plusieurs AINS, d'aspirine, de corticoïdes ou d'anticoagulants.

Après 6 mois de traitement, l'incidence des complications digestives graves chez les patients cumulant 4 facteurs de risques passe de 0,4 à 9 % <sup>2</sup>.



**Représentation schématique des effets gastro-duodénaux des AINS**  
(à partir des valeurs moyennes)

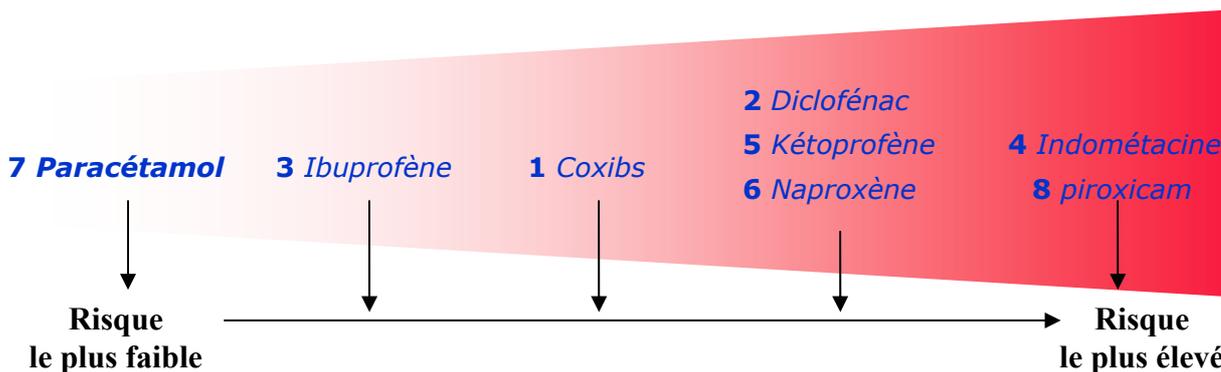


**Remarques :**

- Selon les sources et les critères diagnostics retenus, l'incidence de ces effets est très variable.
- Certains patients peuvent cumuler plusieurs effets indésirables : maux de ventre, lésions à l'estomac, complications graves.

(a) Les AMM des antiulcéreux (par exemple, celle de l'oméprazole) positionnent l'âge de 65 ans comme seuil d'élévation du risque <sup>5</sup>. Les données issues de l'étude MUCOSA (étude de référence) montrent un risque plus élevé de complications digestives graves après 75 ans <sup>6</sup>. En pratique, il faut retenir que le risque augmente avec l'âge, sans valeur seuil, en tenant compte des autres facteurs de risques liés au patient.

### Réponse 2.



La prescription d'un antiulcéreux et la prise en compte des facteurs de risques liés aux patients ne sont pas les seuls leviers d'action pour limiter le risque de complications digestives graves liées aux AINS.

Certains AINS exposent les patients à un risque moindre de complications digestives graves, et aucun AINS n'a montré de supériorité d'efficacité <sup>1,7</sup>.

Le risque de complications digestives graves augmente également avec la posologie et la durée de traitement (par cumul du risque).

Les inhibiteurs sélectifs de la COX 2 (Coxibs) permettent de réduire la fréquence des complications digestives graves mais ne les suppriment pas. La fréquence est estimée à 0,2 % pour le *célécoxib* mais les données sont limitées et controversées <sup>3, 8</sup>. Pour les patients à risque, la prescription d'un antiulcéreux reste tout autant recommandée <sup>1,4</sup>.

Les AINS sont surtout utilisés pour leur effet antalgique (ils ne modifient pas l'évolution des maladies inflammatoires telle que la polyarthrite rhumatoïde) <sup>9</sup>. Il convient de ne les prescrire qu'après échec du *paracétamol* ou en complément.

### Réponse 3.

L'évaluation des principales molécules ne permet que partiellement l'estimation des bénéfices que le patient est en droit d'attendre des traitements gastroprotecteurs.

	Action sur les lésions à l'endoscopie	Action sur les complications digestives graves
Analogue de la prostaglandine Ex : <i>misoprostol</i>	↘	↘
Inhibiteur de Pompes à Protons Ex : <i>oméprazole</i>	↘	?
Anti H2 Ex : <i>ranitidine</i>	↘	?

**Légende** : Effet sur la fréquence des complications :

↘ : Diminution

? : Absence d'effet (ou effet non démontré)

Seul le *misoprostol* a été évalué dans la prévention des ulcères compliqués induits par les AINS, chez des patients à risque <sup>(b)</sup>. Compte tenu de la mauvaise tolérance digestive du *misoprostol* (diarrhées), la mise à profit de cet intérêt s'avère difficile en pratique.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (*oméprazole* ou autre) n'ont été évalués que sur un critère intermédiaire (lésions à l'endoscopie) ou sur des critères combinés (association de lésions endoscopiques, signes cliniques et arrêts de traitement).

Il n'est pas formellement démontré que les IPP aient un effet préventif sur les complications graves <sup>2,3</sup>.

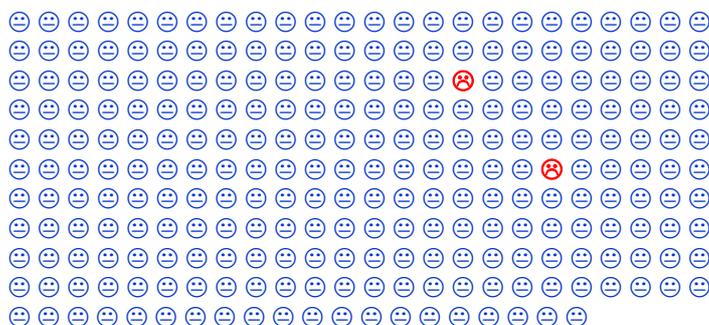
Cependant, une étude cas-contrôle réalisée dans 40 hôpitaux espagnols suggère cet effet <sup>10</sup>.

### Réponse 4.

Les données disponibles à partir de l'étude MUCOSA (*misoprostol* versus placebo) indiquent qu'il est nécessaire de traiter 260 patients à risque pour éviter une complication grave sous AINS <sup>(b)</sup>. Autrement dit, lorsque l'on traite 260 patients à risque de complications graves, un seulement retirera ce bénéfice.

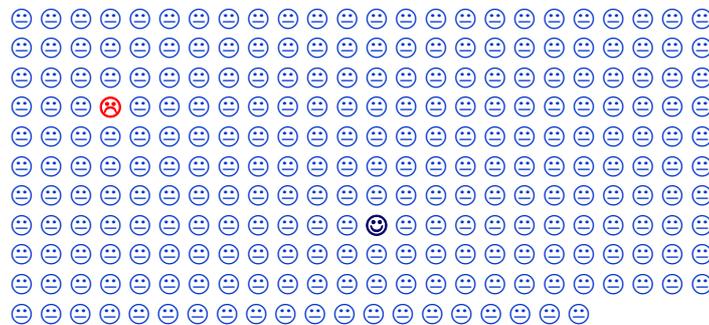
Cette protection n'est que partielle : chez des patients à risque, elle permet d'éviter une complication digestive grave sur 2 <sup>(b)</sup>. Pour les IPP, le nombre de patients à traiter pour éviter un évènement considère les lésions à l'endoscopie et non les complications graves.

**Patients à risque traités par AINS sans protection gastrique**



(n = 260)

**Patients à risque traités par AINS avec protection gastrique par *misoprostol***



(n = 260)

⊗ : Patient ayant une complication digestive grave

☺ : Patient heureux d'avoir évité une complication digestive grave.

Malheureusement, il ignore son bonheur car il est impossible de prédire à qui bénéficiera le traitement gastroprotecteur.

<sup>(b)</sup> Dans l'étude MUCOSA, des patients, âgés en moyenne de 68 ans, souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde et traités pendant 6 mois par un AINS ont reçu soit du *misoprostol*, soit un placebo, dans le but de prévenir les complications digestives graves des AINS. A la fin de l'étude, 25 complications digestives graves ont été observées parmi les 4404 patients du groupe *misoprostol* (environ 2/3 des patients recevaient la dose de 800 µg/j) et 42 parmi les 4439 patients du groupe placebo <sup>6</sup>.

## SITUATIONS PRATIQUES FREQUEMMENT RENCONTREES

### **Quelle attitude adopter face à des maux d'estomac liés à la prise d'AINS ?**

Les maux d'estomac liés à la prise d'AINS nuisent au confort du patient mais ne sont pas prédictifs de complications digestives graves.

On estime que 6-8 % des patients dyspeptiques sous AINS arrêteront leur traitement<sup>11</sup>.

Pour limiter cet effet indésirable fréquent, réévaluer l'intérêt de la prescription d'un AINS et considérer en premier lieu l'emploi d'un autre antalgique mieux toléré d'un point de vue digestif.

La prise d'un antiacide, à la demande, peut également être proposée. Ainsi prescrit, il ne faut pas en attendre d'effet préventif des complications graves des AINS.

Certaines études ont montré que l'emploi des IPP permet d'améliorer les scores de dyspepsie. Cependant, dans ces études, certains patients souffrent de reflux gastro-oesophagien, pathologie qui répond bien au traitement par IPP<sup>3</sup>.

En France, aucun IPP ne possède d'indication dans la prise en charge de la dyspepsie.

Il n'est pas prouvé que la prise des AINS au milieu des repas améliore la tolérance gastrique (cette prise a même été accusée d'augmenter le risque de complications digestives<sup>12</sup>) ; d'ailleurs, les effets digestifs des AINS peuvent apparaître quelle qu'en soit la voie d'administration.

### **Pourquoi ne pas poursuivre le misoprostol ou un IPP après l'arrêt d'un AINS ?**

L'utilisation d'un gastroprotecteur dans la prévention des ulcères compliqués induits par les AINS se justifie uniquement chez des patients à risque. Le *misoprostol* est le seul à avoir été testé sur un critère clinique et son efficacité n'est que partielle. Les IPP n'ont été évalués que sur un critère intermédiaire (lésions à l'endoscopie). Dans le principal essai, l'éventualité de poursuivre le *misoprostol* après l'arrêt de l'AINS n'a pas été étudiée, dans la mesure où les patients inclus prenaient un AINS au long cours, pour une polyarthrite rhumatoïde<sup>6</sup>. Rien ne permet donc de supposer que poursuivre le *misoprostol* au-delà de la prise d'AINS puisse apporter un bénéfice supplémentaire.

La recommandation de bonne pratique de l'Afssaps publiée en novembre 2007 préconise de ne pas prolonger la prescription des antisécrotoires après l'arrêt des AINS<sup>3</sup>.

### **Faut-il pratiquer un dépistage de l'infection par *Helicobacter pylori* chez les patients devant recevoir un AINS au long cours ?**

Selon les recommandations de l'Afssaps, l'infection par *H. pylori* et la prise d'AINS constituent des facteurs indépendants et synergiques de risques d'ulcères et de complications ulcéreuses. Parmi les sujets traités ou à traiter par AINS, il est recommandé de rechercher une infection à *H. pylori* uniquement chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou de complications ulcéreuses. Quoi qu'il en soit, l'éradication d'*H. pylori* ne permet pas de s'affranchir de la prescription d'un antiulcéreux chez ces patients<sup>3</sup>.

### **Faut-il prévenir la survenue d'une complication digestive grave avec un antiulcéreux chez les patients traités par aspirine en prévention cardiovasculaire ?**

Les effets indésirables potentiellement graves de l'*aspirine* à ces doses sont des ulcères gastro-duodénaux et des hémorragies digestives (dont 20 % seraient dues, en France, à l'*aspirine*<sup>13</sup>).

En prévention cardiovasculaire, il faut traiter par *aspirine* 769 patients pour causer une hémorragie digestive supplémentaire, alors que pour éviter un accident coronarien, il ne faut traiter que 30 patients en post infarctus, ou entre 50 et 100 patients angoreux<sup>3,14</sup>.

Les recommandations de bonne pratique de l'Afssaps ne préconisent pas la prescription d'un IPP en prévention des complications digestives graves sous *aspirine* pour les patients sans antécédent d'ulcère gastro-duodéal<sup>3</sup>.

En cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou d'hémorragie digestive, l'association d'un antiulcéreux à la prise d'*aspirine* paraît préférable à la substitution de l'*aspirine* par le *clopidogrel*<sup>1,3,15</sup>.

### **Faut-il considérer à risque l'association d'un AINS et d'aspirine en prévention cardiovasculaire ?**

Après échec du *paracétamol* ou d'un autre antalgique, lorsqu'un AINS est indispensable, compte tenu de la balance bénéfices/risques favorable de l'*aspirine* utilisée en prévention cardiovasculaire, il paraît raisonnable de ne pas stopper l'*aspirine*. L'association d'*aspirine* et d'AINS majore le risque digestif. Le patient est alors considéré à risque majoré d'ulcères digestifs, ce qui justifie la prescription d'un antiulcéreux le temps de la prescription de l'AINS<sup>3</sup>.

Pour les AINS, un effet cardioprotecteur n'est pas démontré. Un effet contraire a même été établi pour certains coxibs, puisque certains augmentent le risque cardiovasculaire<sup>16</sup>.

Par ailleurs, l'administration d'*ibuprofène* chez les patients traités par *aspirine* diminuerait l'effet anti-agrégant plaquettaire recherché. Pour les autres AINS, en l'absence de données, la FDA recommande l'emploi d'antalgiques non susceptibles de diminuer l'efficacité préventive de l'*aspirine*<sup>17</sup>.

Le *flurbiprofène* (Cebutid® 50 mg) dispose d'une autorisation de mise sur le marché dans une indication ciblée "prévention secondaire dans les suites d'un infarctus du myocarde et après désobstruction (...)". Dans cette indication, une diminution de la mortalité n'a été ni recherchée ni démontrée, contrairement à l'*aspirine*<sup>18,19</sup>.

Cet article se focalise sur les complications digestives gastro-duodénales des AINS, mais les AINS sont également responsables d'autres effets indésirables graves, dont des complications intestinales et des complications rénales.

L'ensemble des effets indésirables doit être considéré dans le choix d'un antalgique, quel qu'il soit.

François-Xavier Rose  
Pharmacien

#### Références

1. Therapeutic guidelines : adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Revised september 2006 (eTG 22, July 2007).
2. La Revue Prescrire 2001 ; 21 (220) : 634-635.
3. Recommandations de bonne pratique "les anti-sécrotoires gastriques chez l'adulte" Afssaps, Novembre 2007, [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)
4. La Revue Prescrire 2000 ; 20 (212) : 803-08.
5. "Mopral" in Dictionnaire Vidal. Edition du Vidal 2007.
6. F.E Silverstein et al. Annals of Internal Medicine 1995 ; 123 : 241-249.
7. La Revue Prescrire 1995 ; 15 (147) : 30.
8. La Revue Prescrire 2004 ; 24 (253) : 589.
9. La Revue Prescrire 2000 ; 20 (211) : 759-768.
10. A. Lanos et al. Am J Gastroenterol 2007 ; 102 : 507-15.
11. J.R. Lisse et al. Ann Intern Med 2003 ; 139 (7) : 539-46.
12. P. Hochain et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995 ; 7 (5) : 419-26.
13. Hagège et al. Gastroenterology 2007 ; 132 : A-496.
14. La Revue Prescrire 1999 ; 19 (201) : 839-53.
15. La Revue Prescrire 2005 ; 25 (267) : 848-49.
16. La Revue Prescrire 2005 ; 25 (258) : 109.
17. WHO. Safety and efficacy issues. Drug information 2006 ; 20 (3) : 188-89.
18. La Revue Prescrire 1999 ; 19 (201) : 839-853.
19. "Cebutid 50 mg" in Dictionnaire Vidal. Edition du Vidal 2007.