

Paracétamol

ibuprofène

diclofénac

naproxène

kétoprofène

indométacine

piroxicam

Prévention des effets digestifs des AINS

Questions - Réponses

Messages clés

✗ Les anti-inflammatoires non stéroïdiens exposent à des effets indésirables digestifs, à type de “mal de ventre”, ainsi qu'à des effets plus graves, mais rares : hémorragies ou perforations digestives. L'incidence potentielle des effets graves est d'environ 1 cas/médecin/5 ans.

✗ Les douleurs épigastriques sous AINS ne sont pas un symptôme prédictif de complications graves. De même que leur absence ne met pas à l'abri de complications graves.

✗ Les principaux facteurs de risque d'ulcères compliqués sous AINS sont l'âge élevé (sans seuil déterminé), un antécédent d'ulcère ou d'hémorragie digestive. Ils sont renforcés par une maladie cardiovasculaire, certaines co-morbidités (polyarthrite rhumatoïde) ou la prise concomitante de plusieurs AINS, d'*aspirine*, de corticoïdes ou d'anticoagulants.

✗ Tous les AINS exposent à un risque de complications digestives, majoré en fonction de la dose, la durée de prescription et la substance utilisée.

✗ L'*ibuprofène* est l'AINS qui expose le moins à ces complications, et d'autres, comme le *piroxicam* ou l'*indométacine*, le plus. Le *diclofénac*, le *naproxène* et le *kétoprofène* ont un risque intermédiaire.

1 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* (Cytotec[®]) 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) (voir au verso). 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 (1). Rien ne permet donc de supposer que poursuivre le *misoprostol* au delà de la durée de la prise d'AINS peut apporter un bénéfice supplémentaire.

1- Silverstein F et coll. “Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs”
Ann Intern Med 1995 ; **123**(4) : 241-249.

2 L'*ésoméprazole* (Inexium[®]) ou les seules chaussures gauches !

Avez-vous essayé d'enfiler votre chaussure droite à votre pied gauche, ou votre gant gauche sur votre main droite ? Vos mains et vos pieds droits et gauches sont des images en miroir non superposables deux à deux. Les substances chimiques, y compris les médicaments, peuvent se présenter de la même manière.

De nombreux médicaments consistent en un mélange en quantité égale (racémique) de molécules droites (R) et gauches (S) (énantiomères). L'*ésoméprazole* (Inexium[®]) est l'énantiomère (S)-de l'*oméprazole* (1). Il n'a aucun avantage sur ce dernier que ce soit en termes d'efficacité, d'effets indésirables ou de coût (2).

1- Le Duff M. “Chez les isomères : Les racontars des permutations chirales” *Bull CRIM* 2004 ; **114** : 1-3.

2- Prescrire Rédaction “ésoméprazole : un isomère de l'oméprazole, sans progrès thérapeutique”
Rev Prescr 2002 ; **22** (227) : 248-250.

✗ Les AINS sont surtout utilisés pour leur effet antalgique (ils ne modifient pas l'évolution des maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde). Il convient donc de ne les prescrire qu'après échec du *paracétamol* ou en complément.

✗ Seul le *misoprostol* (Cytotec°) a été évalué dans la prévention des ulcères compliqués induits par les AINS, chez des patients à risque. Il ne protège au mieux qu'à moitié (a). Les inhibiteurs de la pompe à protons (*oméprazole* ou autre) n'ont été évalués que sur un critère intermédiaire (lésions à l'endoscopie). Il n'est donc pas démontré que les IPP aient un effet préventif sur les complications graves.

✗ Les patients sous AINS qui tireront le plus de bénéfice d'un "gastroprotecteur" sont les patients à risque (voir ci-dessus) ; mais une surveillance est nécessaire car cette "protection" n'est que partielle.

✗ Les AINS-coxibs, comme les autres AINS, exposent à un risque digestif. Du point de vue cardiovasculaire, un désavantage de sécurité par rapport aux AINS conventionnels (majoration du risque d'infarctus et d'AVC) est démontré avec le *rofécoxib*.

a- Dans l'étude ayant testé le *misoprostol*, chez des patients âgés en moyenne de 67 ans, souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde, traités par AINS et suivis 6 mois, 25 complications digestives graves parmi 4404 patients ont été observées dans le groupe *misoprostol* 800 µg/j ; et 42 parmi 4439 patients dans le groupe placebo. Ainsi, 260 patients à risque doivent être traités pour éviter une complication digestive grave.

3 Faut-il arrêter l'aspirine chez un patient nécessitant un AINS ?

L'*aspirine* à la dose de 75 à 350 mg/j est utilisée comme traitement antithrombotique de référence. A la phase aiguë et en prévention secondaire des accidents coronariens et de certains accidents vasculaires cérébraux, l'*aspirine* réduit statistiquement le risque de récurrence ou de décès. D'autres antithrombotiques (*clopidogrel*, AVK, *héparine*, etc.) ont aussi démontré un effet bénéfique, dans certaines situations (1). Pour les AINS, un effet cardio-protecteur n'est pas démontré (*).

Les effets indésirables potentiellement graves de l'*aspirine* à ces doses sont des ulcères gastro-duodénaux et des hémorragies digestives. Toutefois, leur incidence est inférieure à celle observée sous AINS utilisés à doses habituelles (incidence estimée : 5 à 10 fois moindre que sous AINS) (1). L'association d'*aspirine* et d'AINS majore le risque digestif.

Après échec du *paracétamol* ou d'un autre antalgique, lorsqu'un AINS est indispensable, compte tenu de la balance bénéfique/risque favorable de l'*aspirine* utilisée en prévention cardiovasculaire, il paraît raisonnable de ne pas stopper l'*aspirine*. Le patient est alors à considérer comme à risque majoré d'ulcères digestifs.

*- 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* (2).

1- Prescrire Rédaction "Prévention cardiovasculaire" *Rev Prescr* 1999 ; **19** (201) : 839-853.

2- "Cebutid 50 mg" In : Dictionnaire Vidal. Edition du Vidal 2004.

Le 30 septembre 2004, la firme Merck a annoncé le retrait mondial du *rofécoxib* (Vioxx°) en raison d'un risque accru, par rapport au placebo, d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux.