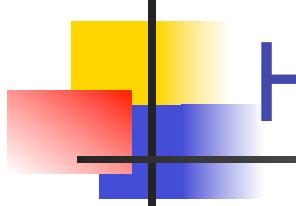


# **Existe-t-il un bénéfice démontré des inhibiteurs de Cox-2 (versus les AINS classiques) en terme de toxicité digestive haute et basse**

**Stanislas Chaussade**

**Université Paris Descartes**

**Département médico chirurgical des  
maladies de l'appareil digestif et de  
cancérologie digestive  
Hôpital Cochin - Paris**

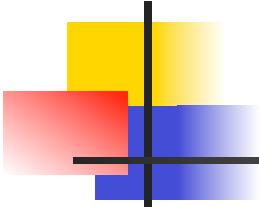


# HISTORIQUE

---

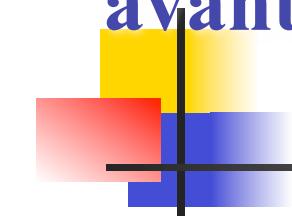
- Découverte de la cox-2 en 1990
- Commercialisation du celecoxib en 2000
- Depuis cette date :
  - Retrait du rofecoxib, du valdecoxib, du lumiracoxib...
  - Polémique sur la toxicité cardio vasculaire des coxibs
  - Un coxib encore commercialisé (Celebrex - celecoxib) et un autre prochainement commercialisé (Arcoxia – etoricoxib)

# RESULTATS DE LA COMMISSION DE TRANSPARENCE 2007



- « Le **célécoxib** apporte une amélioration du service médical rendu (**ASMR**) mineure par rapport aux AINS non sélectifs ».
- « **Pas de preuves formelles d'une meilleure tolérance digestive** en termes de complications digestives graves du célecoxib par rapport aux AINS non sélectifs, en particulier chez les populations à risque
- « **Il existait un risque cardiovasculaire** avec le célecoxib en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque, suggérant qu'il est nécessaire de respecter les contre-indications à l'usage de ce médicament »

# Quel est le risque de complications digestives graves avant l'ère des COX-2 dans la population générale ?



Type d'événements	Tous événements (tous pays)		Evénements imputables aux AINS/Aspirine (tous pays)	
	Etude 1*	Etude 2	Etude 1	Etude 2
Tous événements indésirables	41 409	50 114	15 031	18 191
Tous EI digestifs hauts	35 009	43 581	12 708	15 819
EI digestifs bas: hémorragies	5 330	5 478	1 935	1 992
Perforation digestive	1 070	1 055	388	320
EI digestifs hauts : tous décès	1 778	2 270	645	824
EI digestifs bas : décès par hémorragie	284	226	103	82
Décès par perforation	305	320	111	116
Tous décès	2 368	2 816 <small>Estimé pour</small>	860	1 022

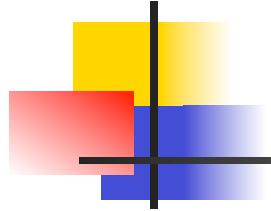
# Durée d'hospitalisation et mortalité par diagnostic (avec ou sans AINS)

	%	Durée séjour (jours)	Mortalité (%)
HD UG	21.3%	8.36	3.3%
HD UD	23.1%	7.53	3.5%
HD U autres	1.1%	8.55	5.3%
HD U Jejunum	0.8%	9.51	3.4%
Ulc sans HD	13.2%	6.62	1.6%
HD sans lésions	27.5%	7.4	9.9%
Perforation TD	2.1%	17.4	30.3%
HD basse	6.5%	6.9	5.3%
HD diverticulaire	3.5%	8.6	1.1%
HD + diverticulite	0.8%	10.5	6.8%

# Caractéristiques des patients qui décèdent

- Age
  - 90% patients ont plus de 60 ans
- ATCD digestifs (50%) :
  - Hémorragie digestive: 15.3%
  - UGD : 21.6%
- Comorbidité :
  - HTA : 40%
  - Maladies Cardiaques : 65%
- Anti sécrétoires :
  - IPP : 27%

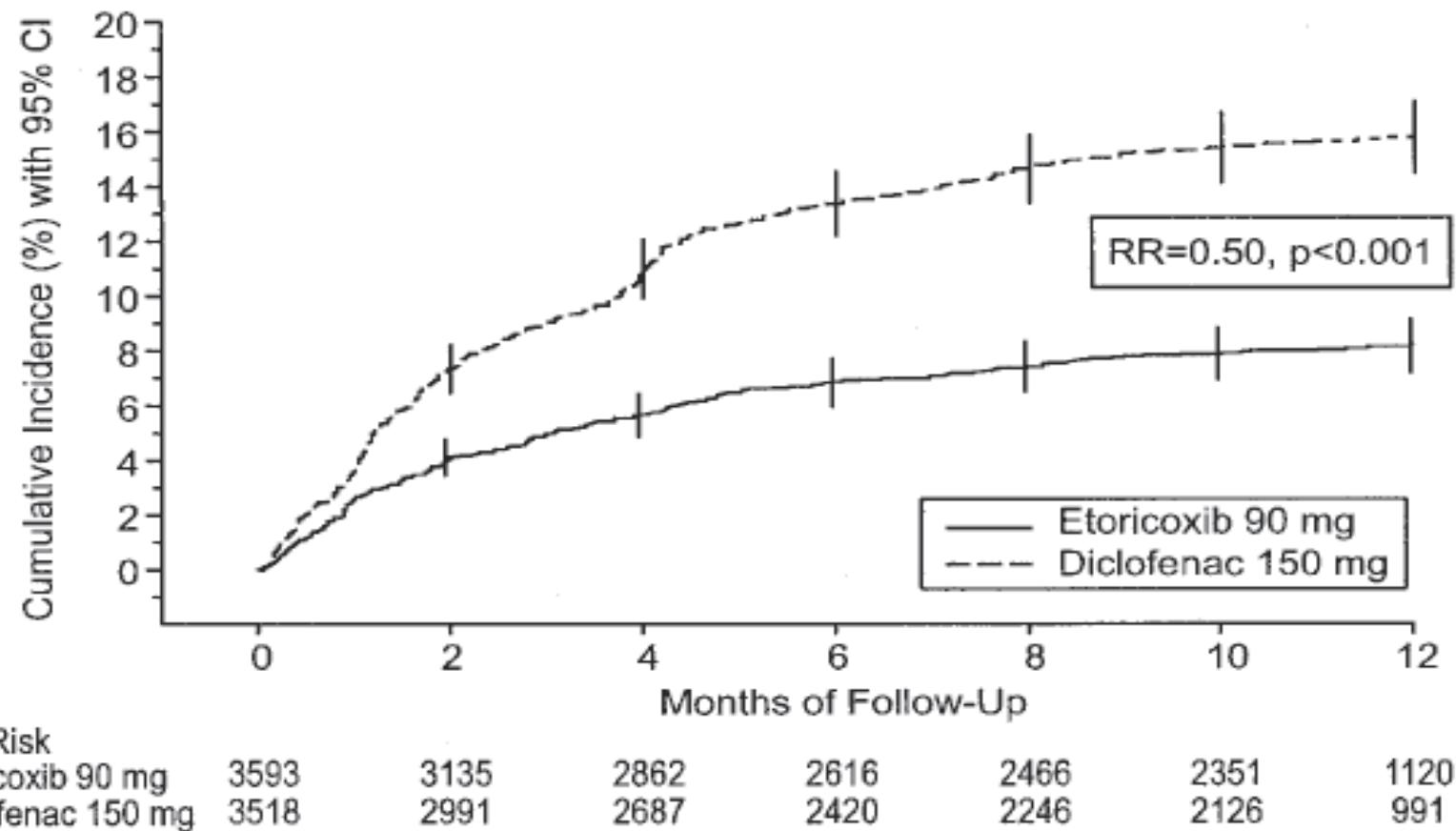
*Lanas et coll. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. Am j Gastro 2005; 100:1685-93.*

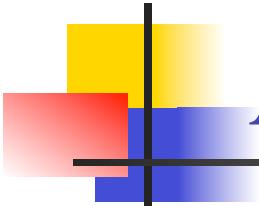


# Comment apprécier la toxicité digestive d'un AINS ou d'un coxib ?

- Sur la « dyspepsie » → arrêt du traitement
- Sur la survenue d'UGD
- Sur la survenue de complications digestives graves
- Sur la survenue de manifestations digestives basses

# Taux cumulé d'arrêt du traitement pour effets secondaires digestifs



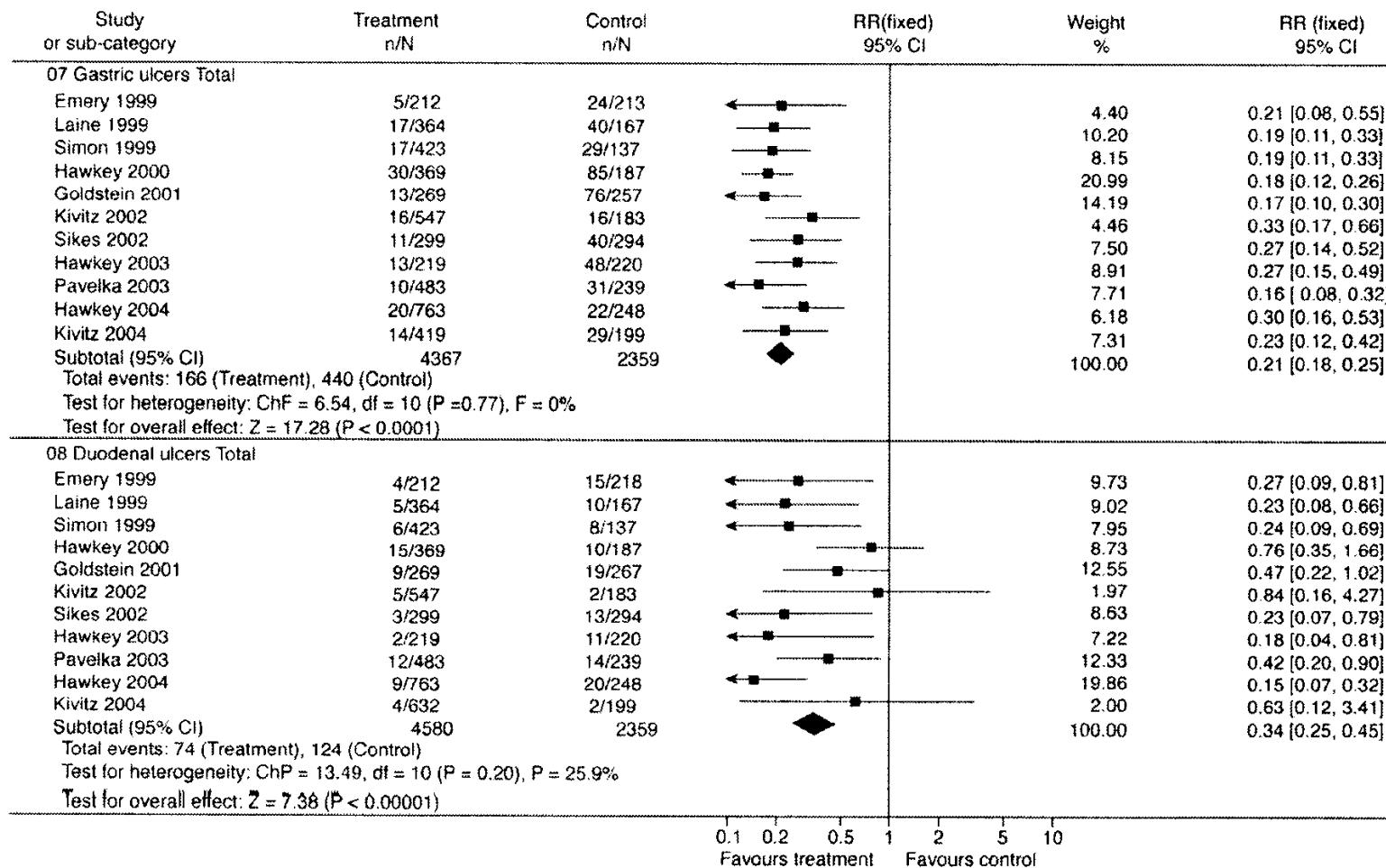
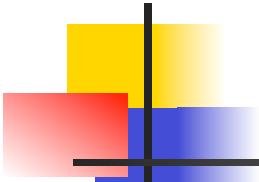


# **Quel est le bénéfice des Cox-2 vs AINS dans la toxicité digestive haute**

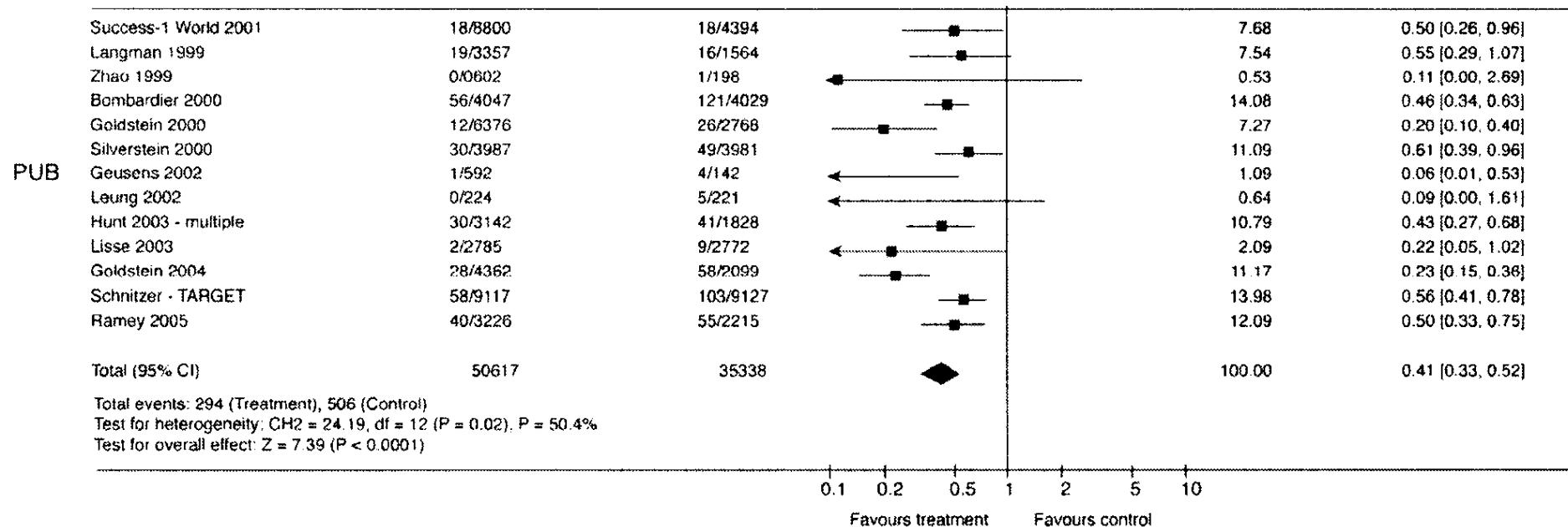
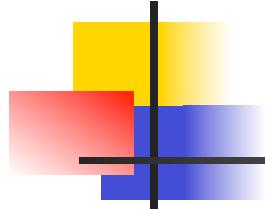
**Gastrointestinal Safety of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Cochrane  
Collaboration Systematic Review**

**CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2007;5:818 – 828**

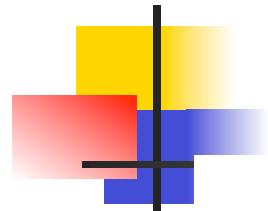
# RISQUE D'ULCERE GASTRIQUE OU DUODENAL SOUS AINS vs INHIBITEURS DE COX-2



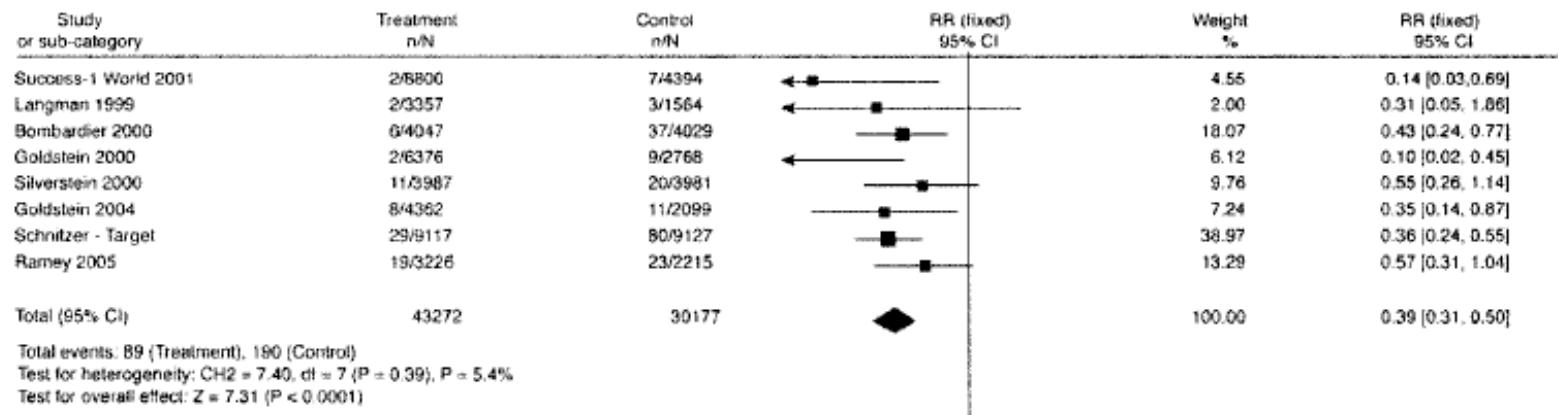
# RISQUE DE COMPLICATIONS DIGESTIVES GRAVES



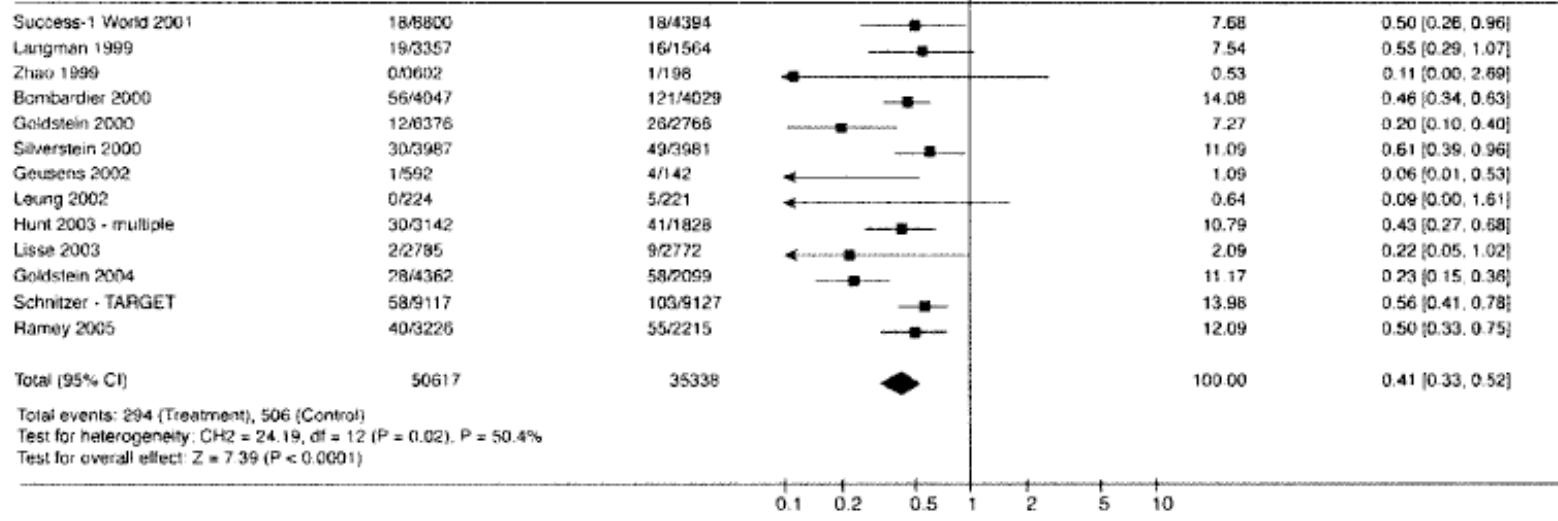
# Complications digestives graves : PUB et POB



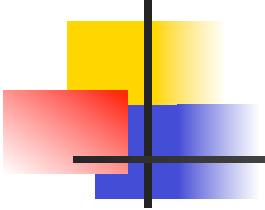
POB



PUB



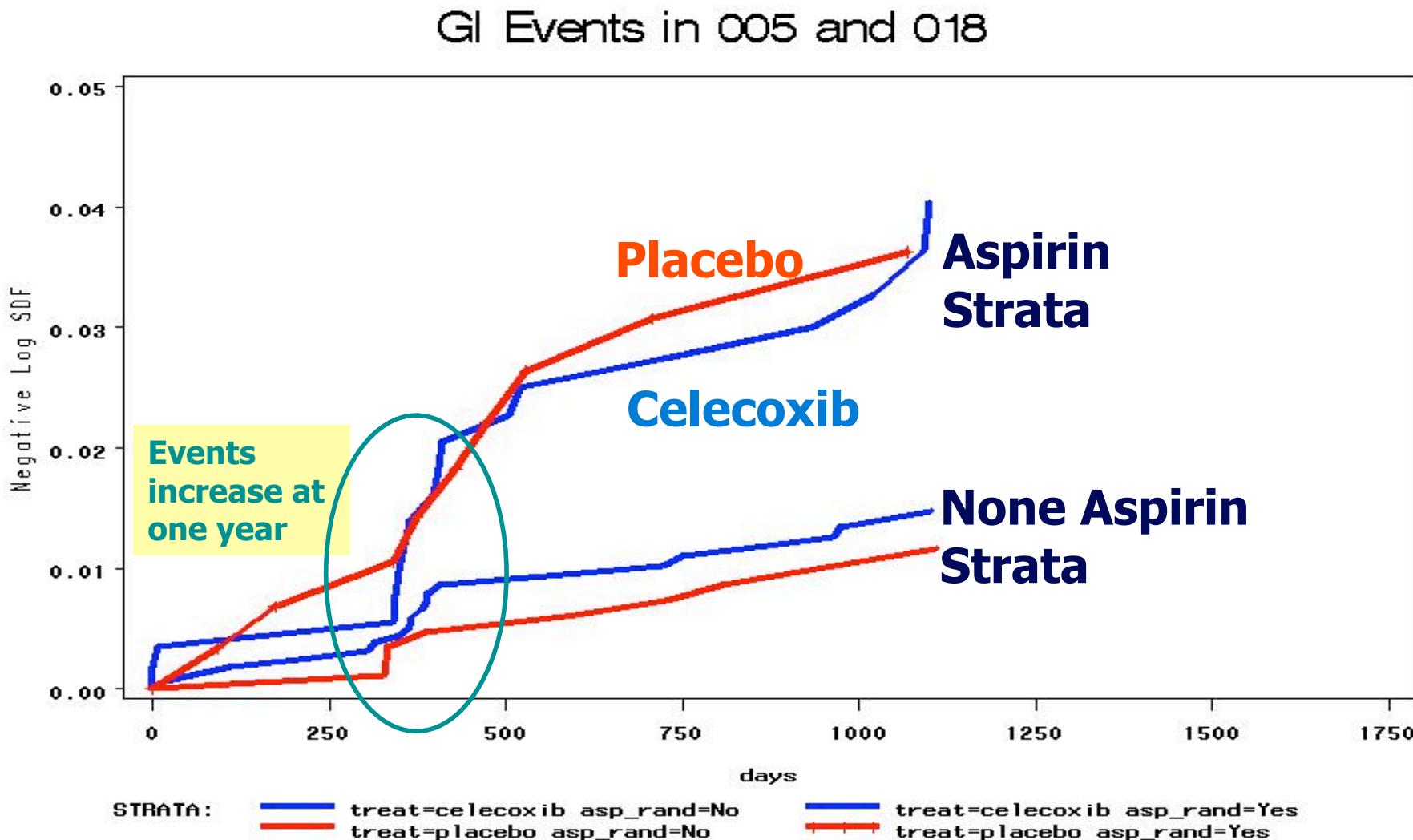
0.1 0.2 0.5 1  
Favours treatment Favours control



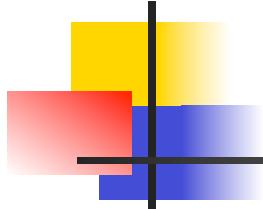
# Complications digestives hautes du celecoxib : Etude contre Placebo

## N Arber et coll (sous presse)

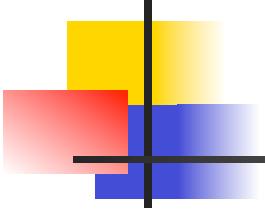
# Hazard Functions, Pooled Data Stratified by Study



# RESULTATS DE LA COMMISSION DE TRANSPARENCE 2007

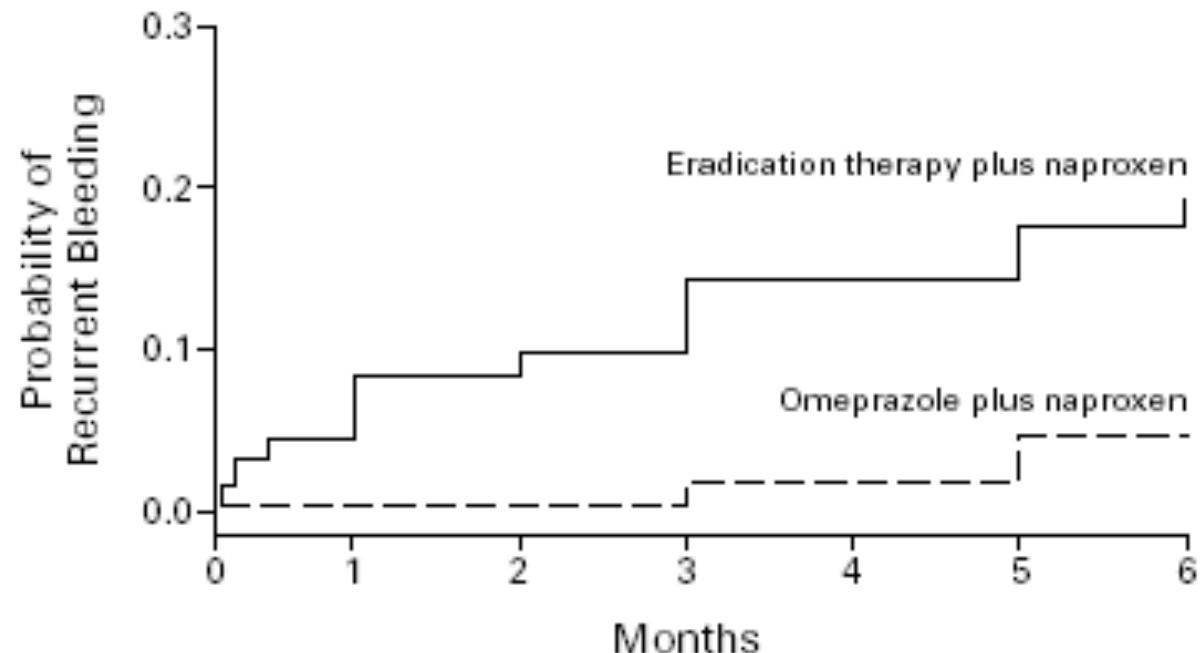


- « Le célecoxib apporte une amélioration du service médical rendu (ASMR) mineure par rapport aux AINS non sélectifs ».
- « Pas de preuves formelles d'une meilleure tolérance digestive en termes de complications digestives graves du célecoxib par rapport aux AINS non sélectifs, en particulier chez les populations à risque »
- « Il existait un risque cardiovasculaire avec le célecoxib en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque, suggérant qu'il est nécessaire de respecter les contre-indications à l'usage de ce médicament »



**Y a-t-il une place pour une  
association coxib + IPP dans les  
populations à risque élevé ou très  
élevé de complications digestives ?**

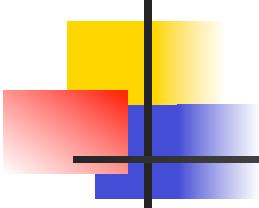
# RESULTATS ERADICATIONS Hp DANS LES HD SOUS AINS



## NO. AT RISK

Omeprazole plus naproxen	75	75	75	74	65	64	62
Eradication therapy plus naproxen	75	71	68	61	55	53	50

Chan F et coll. New Engl J Med 2001 ;344 : 967-973

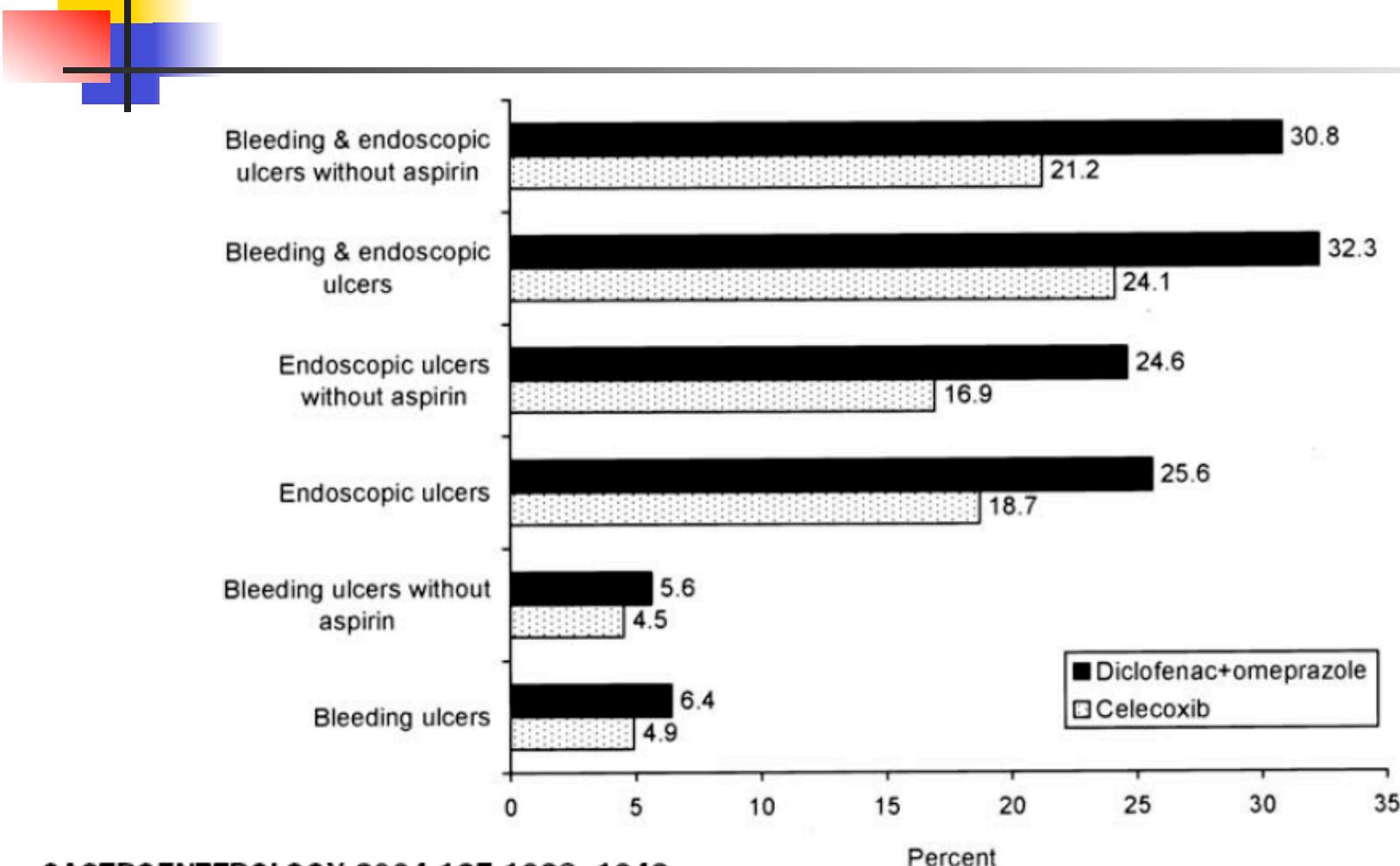


## Coxibs vs AINS + IPP<sup>1</sup>

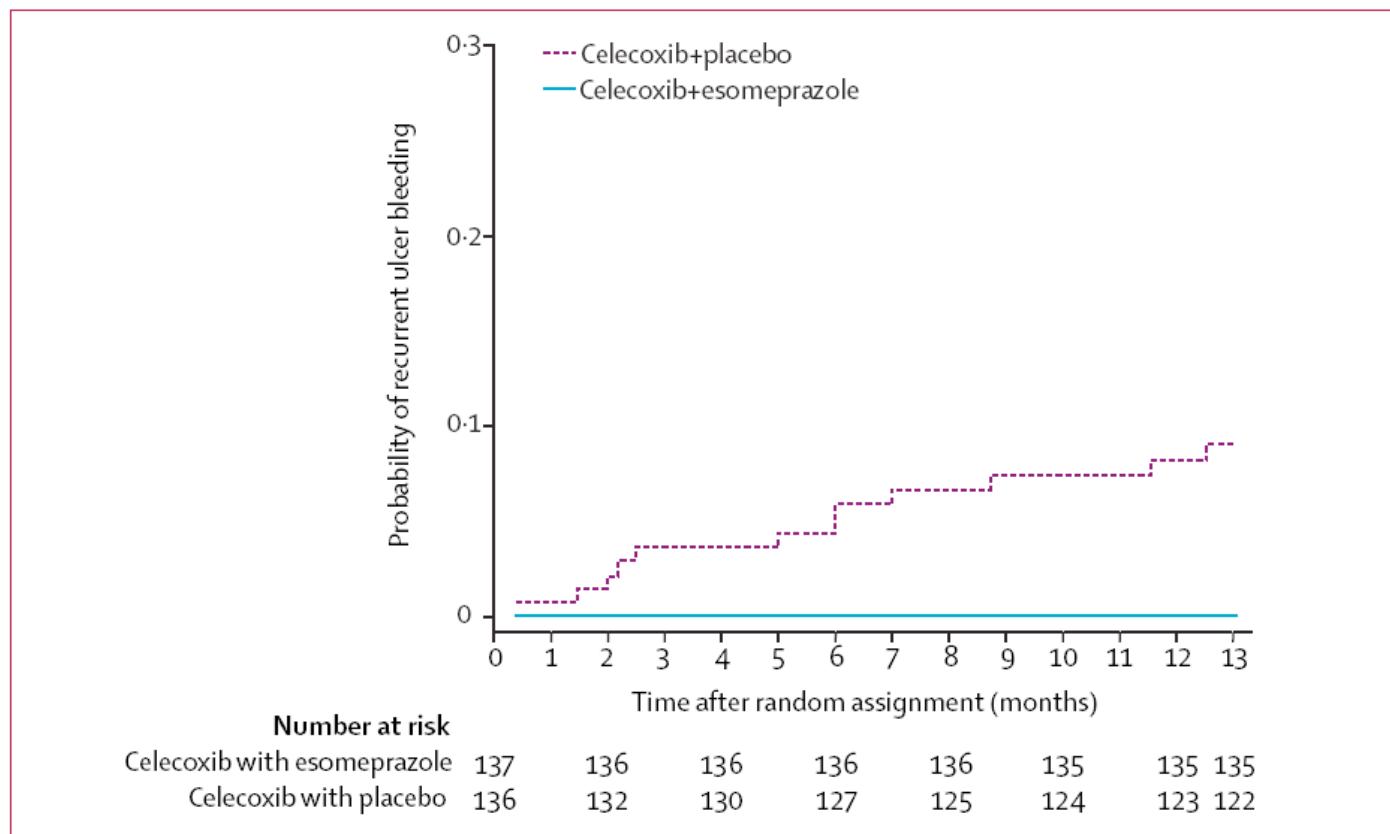
- ◆ Patient HP- ayant un antécédent récent d'ulcère hémorragique et nécessitant la reprise d'AINS

célécoxib (200mg x 2/j)	diclofénac (75 mg x 2/j) + oméprazole (20 mg/j)
Nombre de patients	144
Récidive hémorragique (à 6 mois)	4,9 % [3,1-6,7] 6,4% [4,3-8,4]

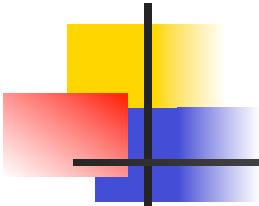
# Mais ils persistent des ulcères ....



# Coxib + IPP vs Coxib



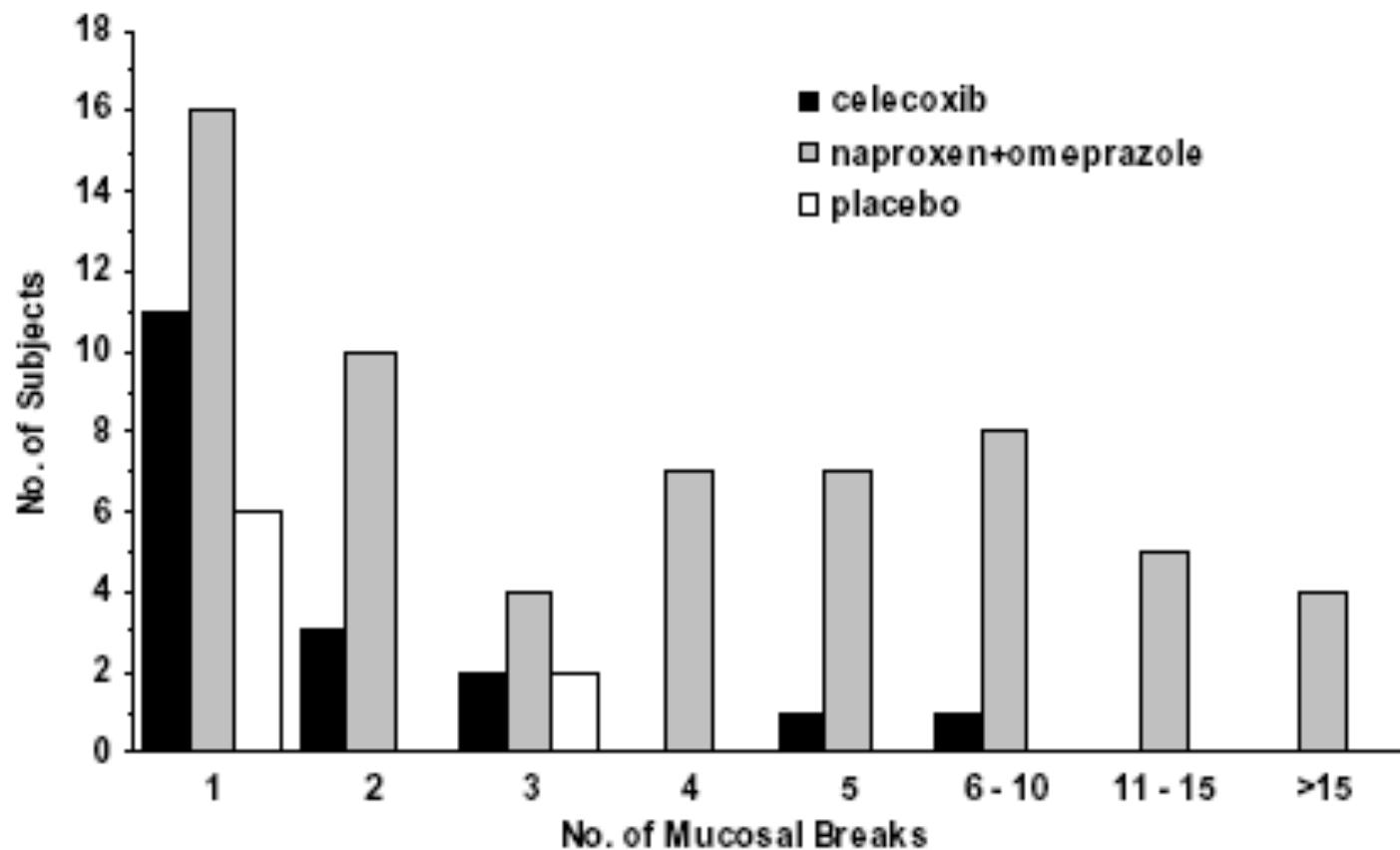
Lancet 2007; 369: 1621-26



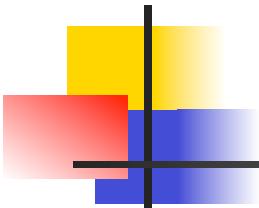
# Quel est le bénéfice des inhibiteurs de Cox-2 vs AINS dans la toxicité digestive basse

- Ulcérations du grêle
- MICI
- Complications digestives basses graves

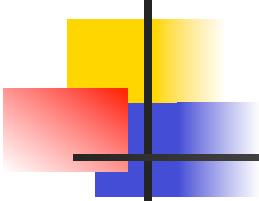
# Celecoxib et ulcérations du grêle



# Coxibs et maladies inflammatoires intestinales



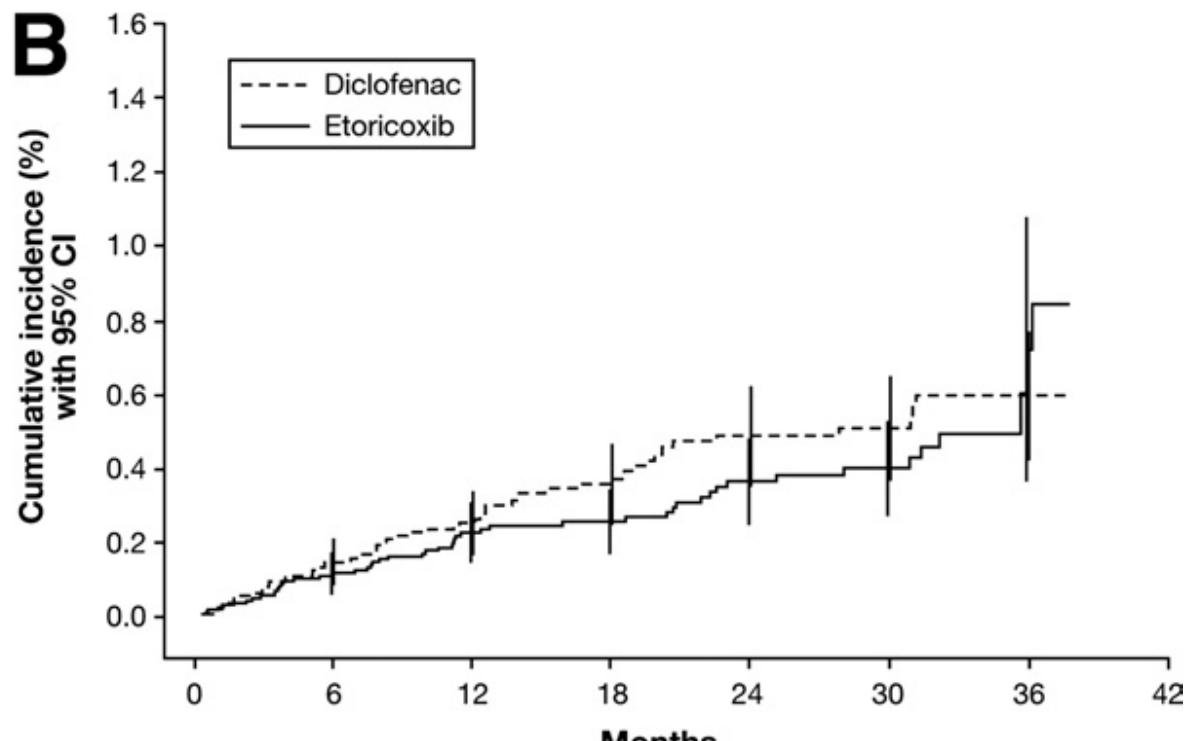
- Coxib (Celebrex) contre indiqué dans les MICI
- 40-50% des souris Cox-2 -/- ont une inflammation intestinale et parfois des ulcères de l'ileon terminal.
- Effets des inhibiteurs de Cox-2 dans des modèles animaux de colite sont discordants.
- Études cliniques :
  - MICI en rémission clinique : 20% arrêt pour intolérance digestive v 3% (Rofecoxib 12.5mg/j).
  - 12 à 45% de poussées déclenchées par inhibiteurs de Cox-2.
  - Pas d'éléments prédictifs (RC, Utilisation immunosuppresseurs...etc).
  - Une étude de 14 jours randomisée celecoxib vs placebo dans la RCH en rémission (n=222) : 3% vs 4% de poussées (NS).



# Quel est le bénéfice de l'Etoricoxib vs AINS dans la toxicité digestive basse ?

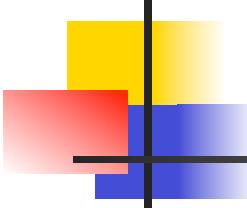
- Perforation colique ou intestin grêle
- Hospitalisation pour occlusion du grêle ou du côlon
- Hémorragie non expliquée par une lésion haute et/ou lésion du tube digestif bas avec hémorragie active.
- Sigmoïdite diverticulaire
- Ulcères de l'intestin grêle ou du côlon

# COMPLICATIONS DIGESTIVES BASSES : ETUDE MEDAL



## # Patients at risk

Diclofenac	17289	13207	10402	8044	6325	3882	823
Etoricoxib	17412	13712	10979	8412	6515	4068	821



## Conclusion

- Les coxibs entraînent moins d'arrêt du traitement grâce à une meilleure tolérance digestive
- Les coxibs entraînent moins d'ulcères gastroduodénaux et de complications digestives graves.
- Il existe une place pour les associations IPP + coxibs
- Le bénéfice des coxibs sur les complications digestives basses n'est pas démontré.

# Facteurs de risques des complications digestives graves des AINS

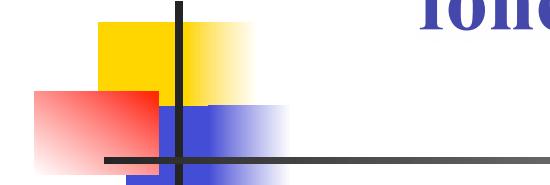
- Liés au terrain

- Age > 65 ans
- Antécédent d'ulcère ou d'hémorragie digestive +++
- Infection à *Helicobacter Pylori*
- Existence d'une maladie générale sévère (maladie cardio–vasculaire en particulier)

- Liés aux traitements

- Nature et dose de l'AINS, association AINS ou en OTC
- Utilisation simultanée de corticoïdes
- Utilisation simultanée d'anticoagulants ou d'anti-agrégants
- Co-prescription avec l'aspirine

# Quelle prévention des risques digestifs en fonction des groupes identifiés ?



	Faible risque	Risque modéré	Risque élevé	Risque très élevé
Nombre de facteurs de risque	0	1 à 2	3 ou + ou aspirine	ATCD de complications digestives graves
Complications ulcéreuses graves : %/an	0.8%	2%	3 = 8% 4 = 18%	30-40%
Traitement proposé	AINS seul ou Coxib	-AINS + IPP -AINS + misoprostol -Coxib	Si nécessaire Coxib + IPP	A éviter +++