



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

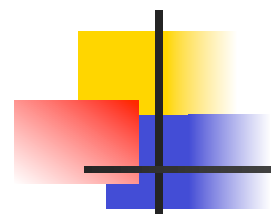
**Stanislas Chaussade
Université Paris Descartes
Département médico chirurgical des
maladies de l'appareil digestif et de
cancérologie digestive
Hôpital Cochin - Paris**



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 célécoxib par rapport aux AINS non sélectifs, en particulier chez les populations à risque
- « **Il existait un risque cardiovasculaire** avec le célécoxib 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 »

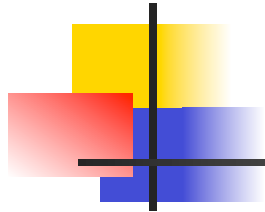
Quel est le risque de complications digestives graves avant l'ère des COX-2 dans la population générale ?



	Tous événements (tous pays)		Evénements imputables aux AINS/Aspirine (tous pays)	
Type d'événements	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	860	1 022

* Estimé pou

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%

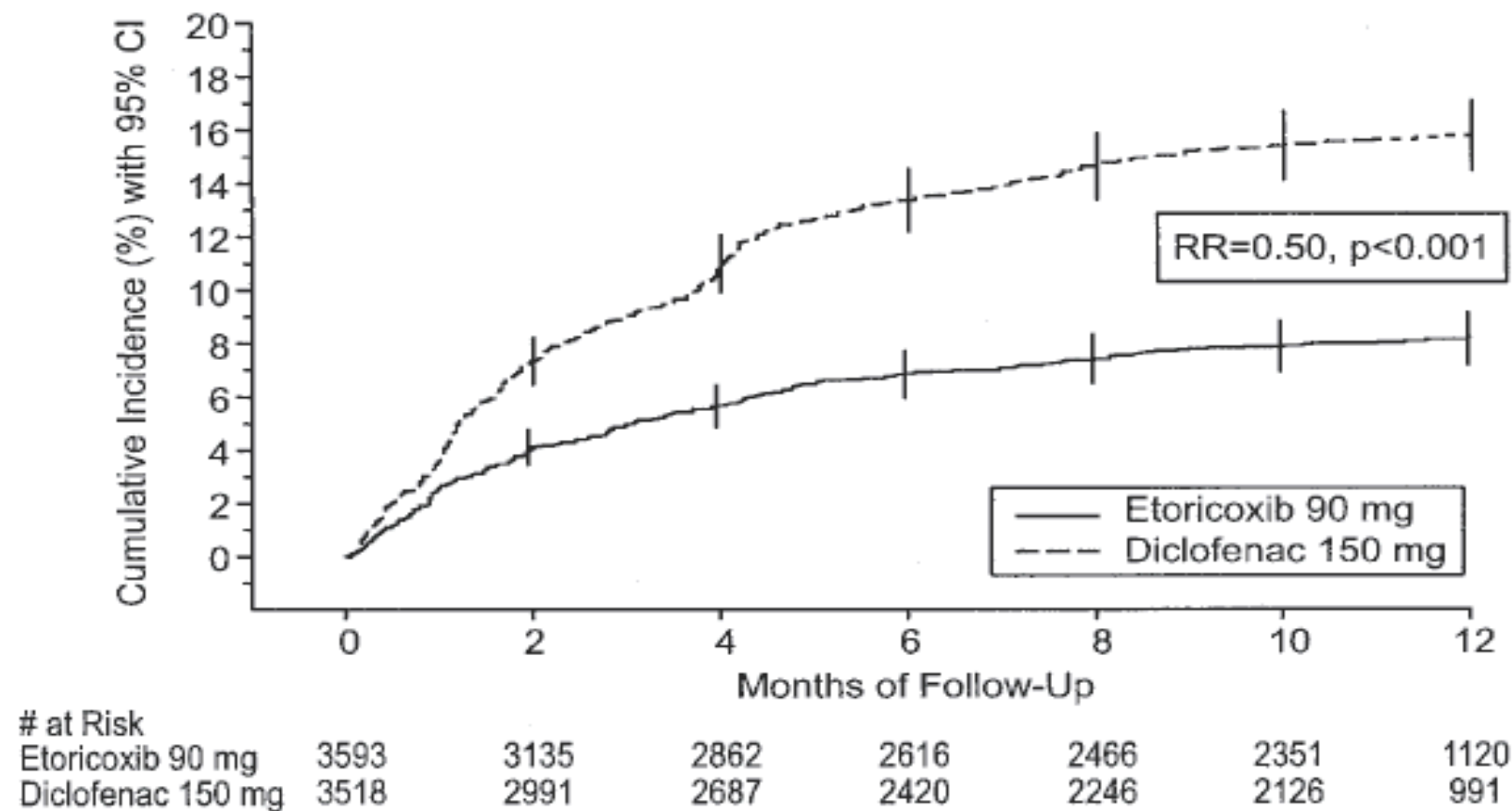
Lanas et coll. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. Am j Gastro 2005; 100:1685-93.



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



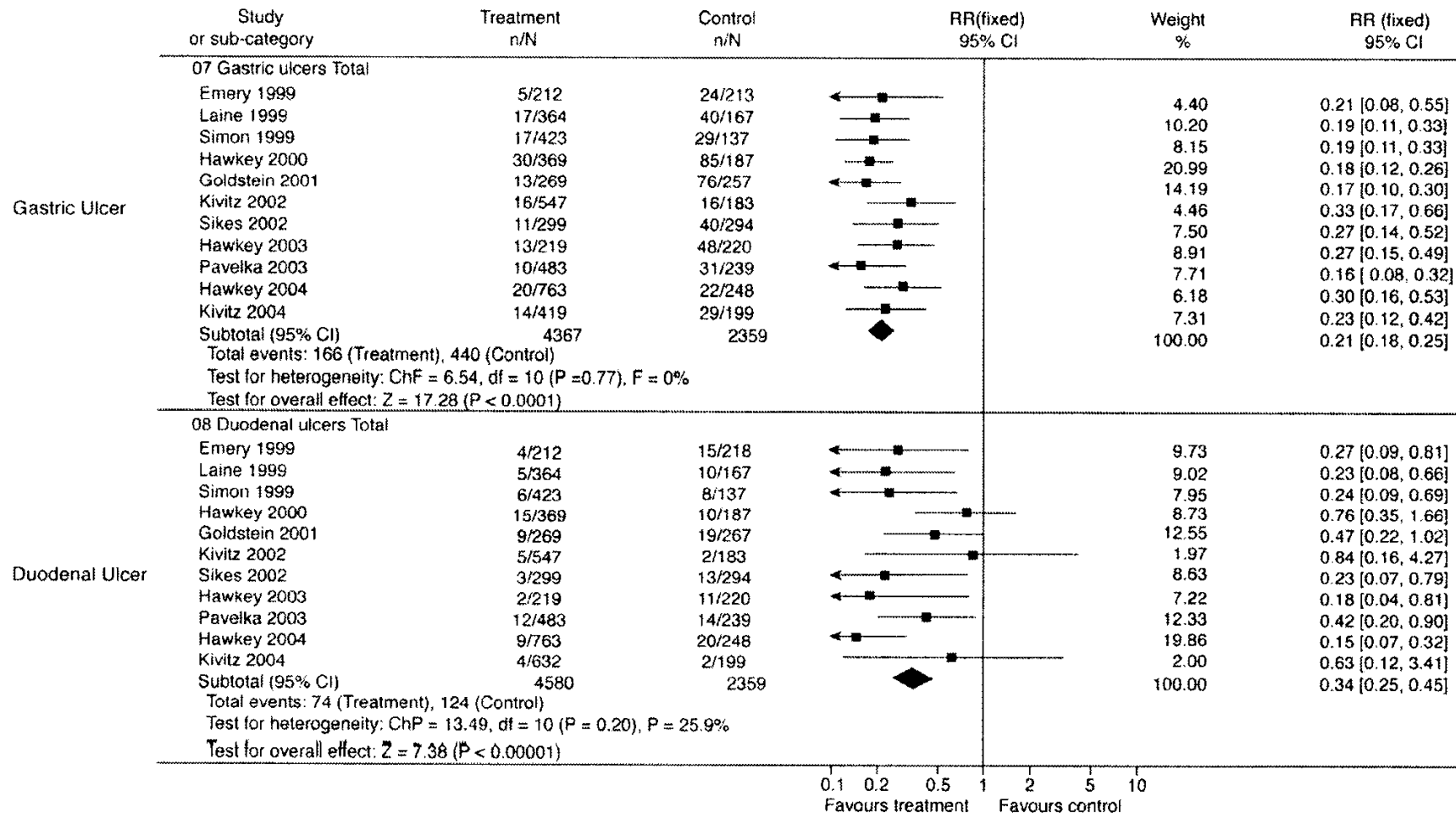


Quel est le bénéfice des Cox-2 vs AINS dans la toxicité digestive haute

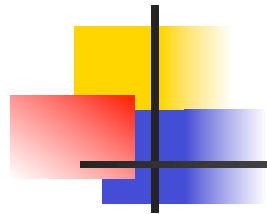
**Gastrointestinal Safety of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Cochrane
Collaboration Systematic Review**

CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2007;5:818 – 828

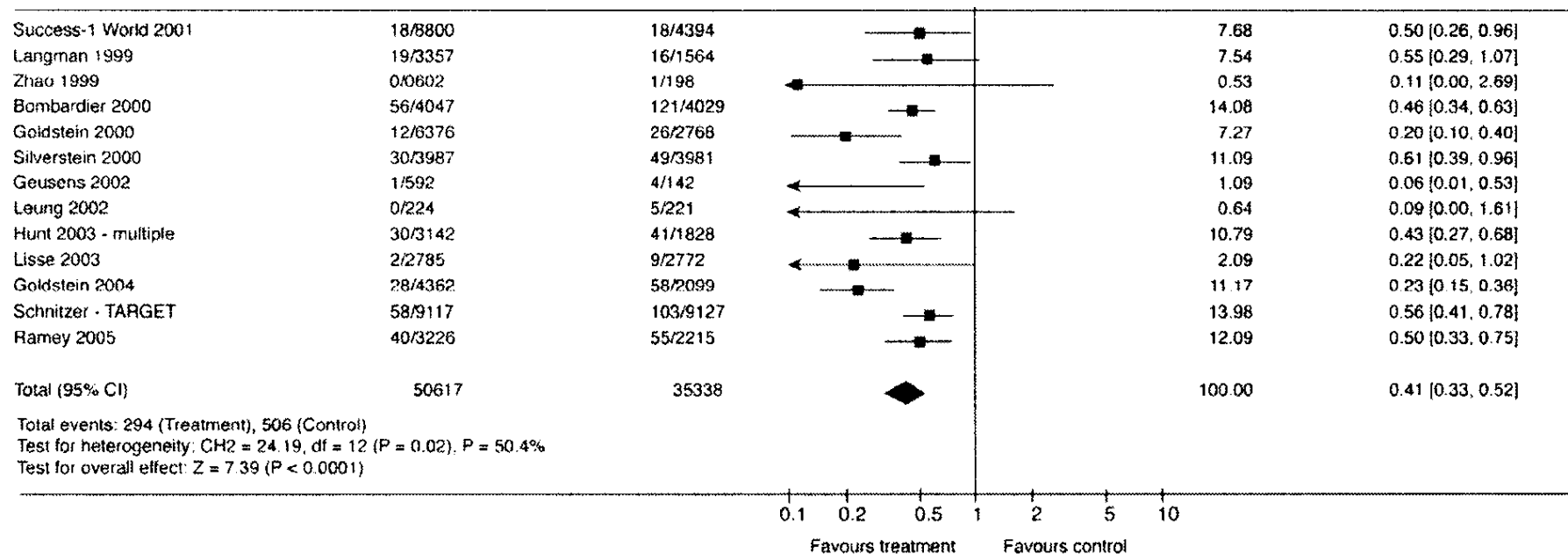
RISQUE D'ULCERE GASTRIQUE OU DUODENAL SOUS AINS vs INHIBITEURS DE COX-2



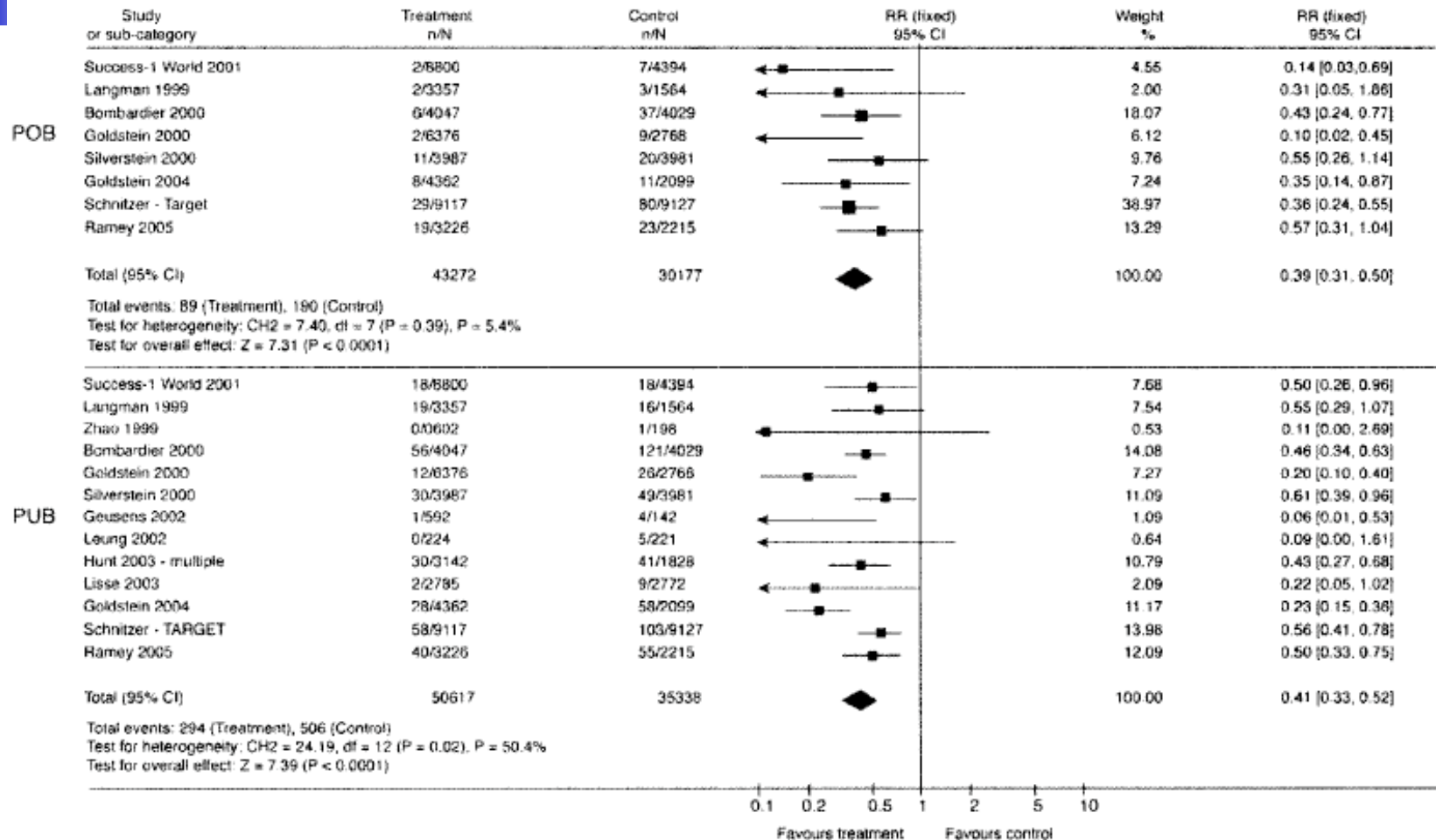
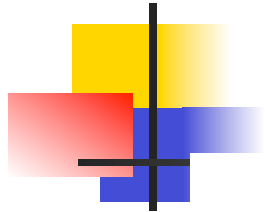
RISQUE DE COMPLICATIONS DIGESTIVES GRAVES

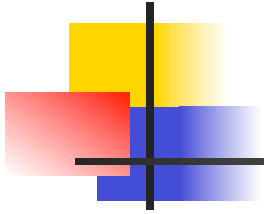


PUB



Complications digestives graves : PUB et POB

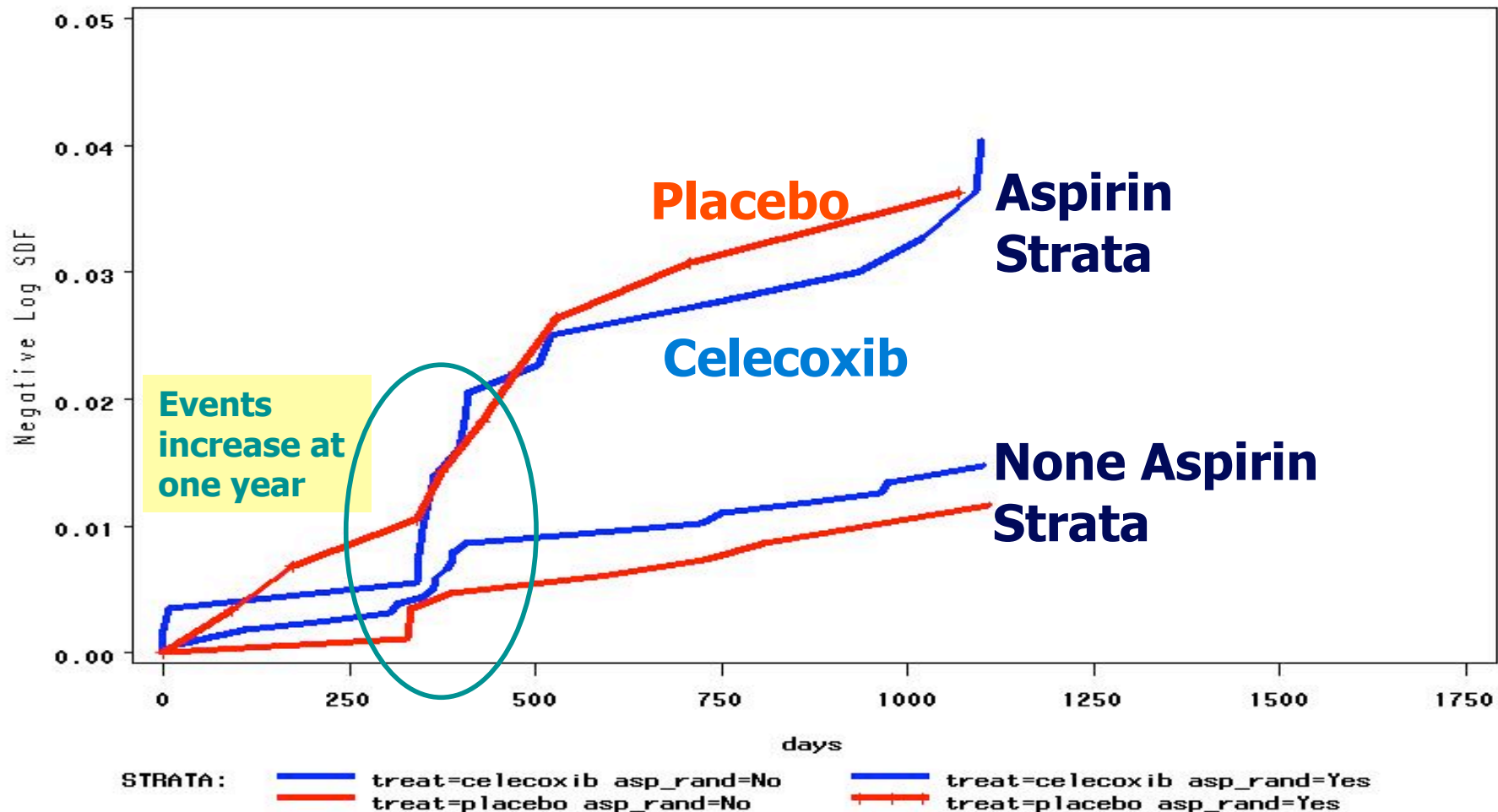




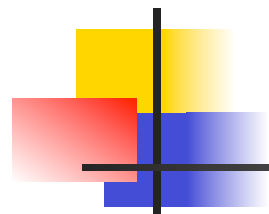
Complications digestives hautes du celecoxib : Etude contre Placebo N Arber et coll (sous presse)

Hazard Functions, Pooled Data Stratified by Study

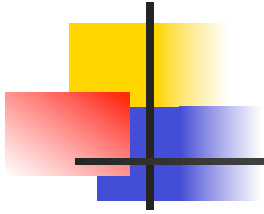
GI Events in 005 and 018



RESULTATS DE LA COMMISSION DE TRANSPARENCE 2007

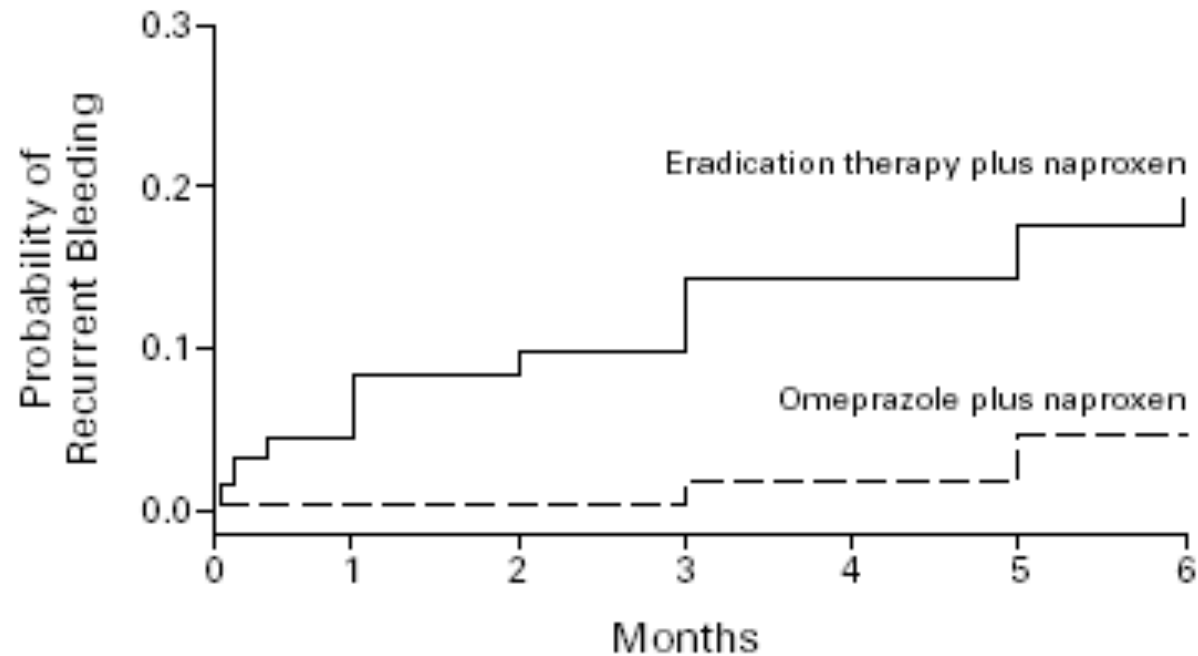


- « Le célécoxib apporte une amélioration du service médical rendu (ASMR) mineure par rapport aux AINS non sélectifs ».
- « Pas de preuves formelles d'une meilleure tolérance digestive en termes de complications digestives graves du célécoxib par rapport aux AINS non sélectifs, en particulier chez les populations à risque »
- « Il existait un risque cardiovasculaire avec le célécoxib 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

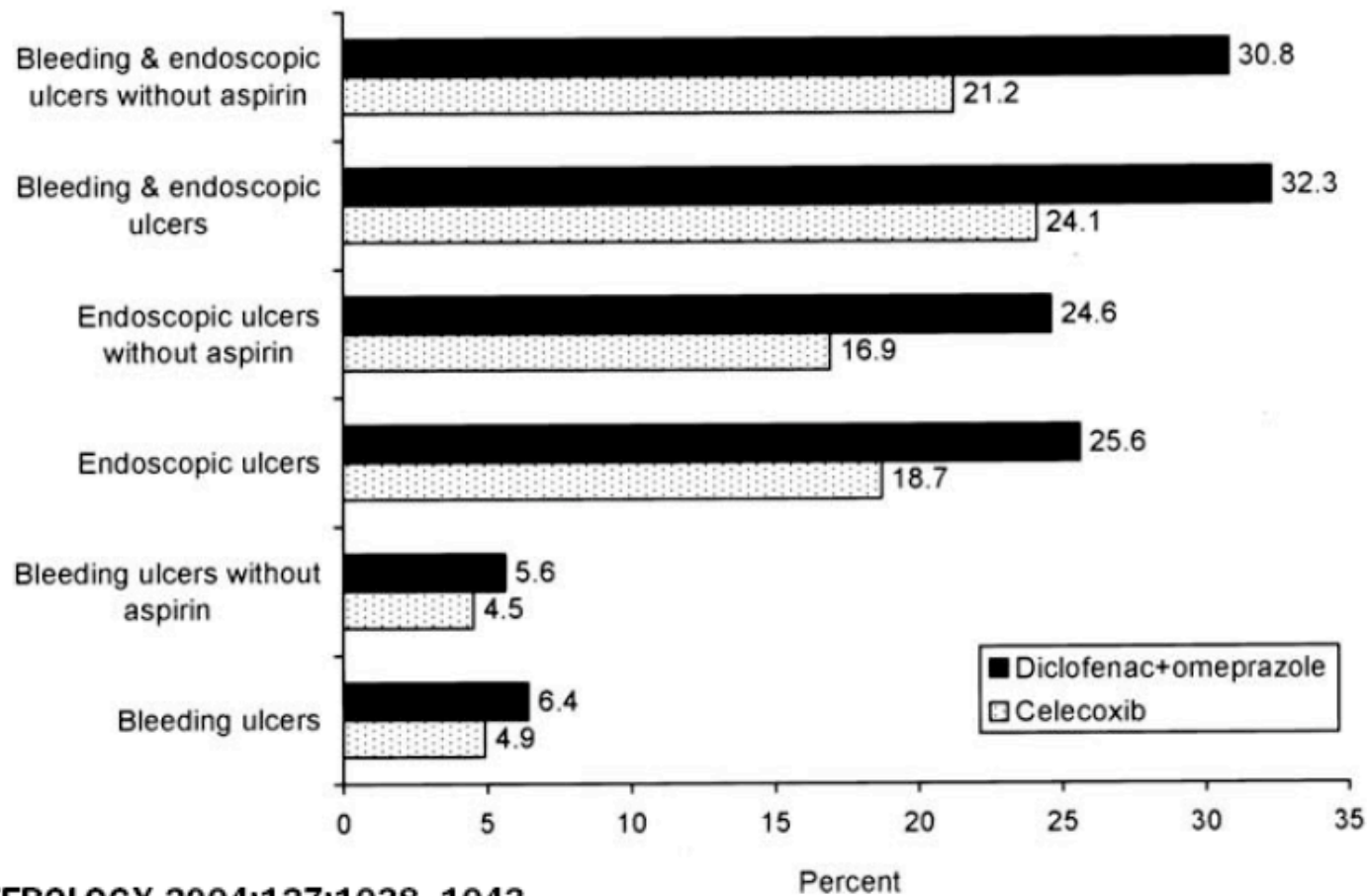


Coxibs vs AINS + IPP¹

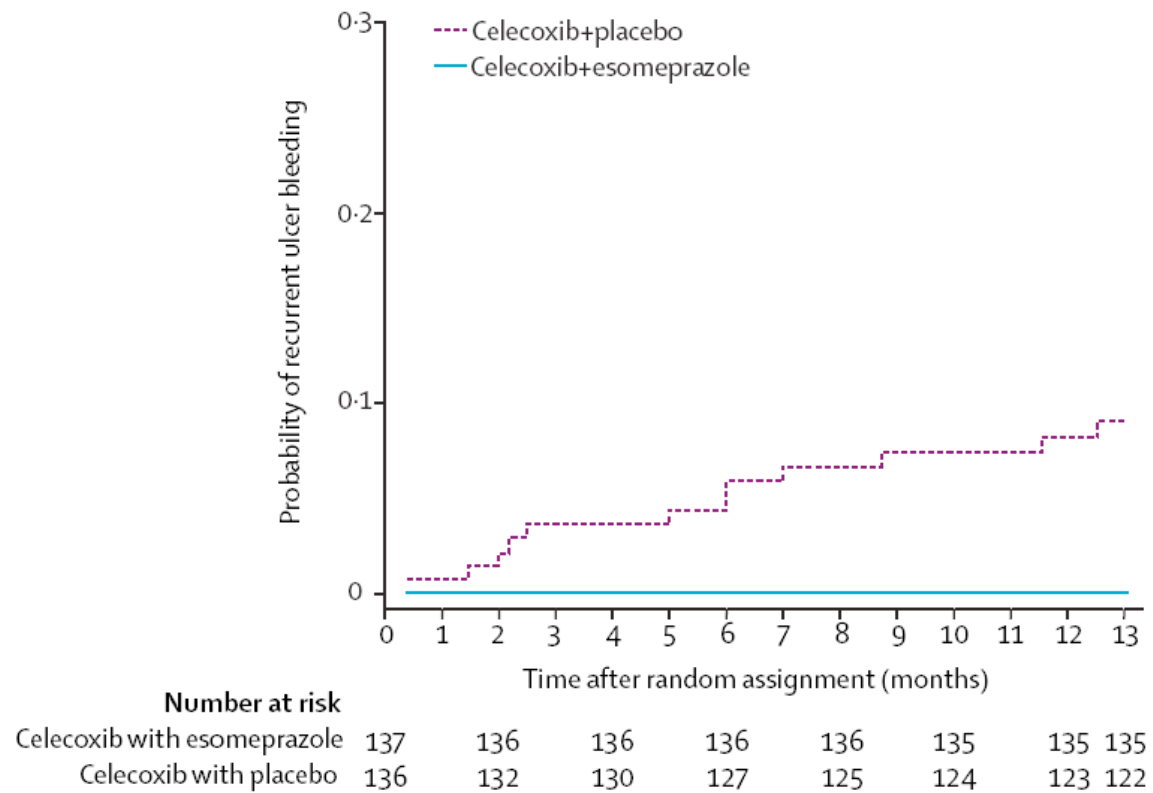
- ◆ Patient HP- ayant un antécédent récent d'ulcère hémorragique et nécessitant la reprise d'AINS

	célécoxib (200mg x 2/j)	diclofénac (75 mg x 2/j) + oméprazole (20 mg/j)
Nombre de patients	144	143
Récidive hémorragique (à 6 mois)	4,9 % [3,1-6,7]	6,4% [4,3-8,4]

Mais ils persistent des ulcères



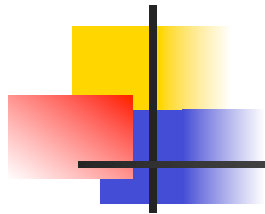
Coxib + IPP vs Coxib



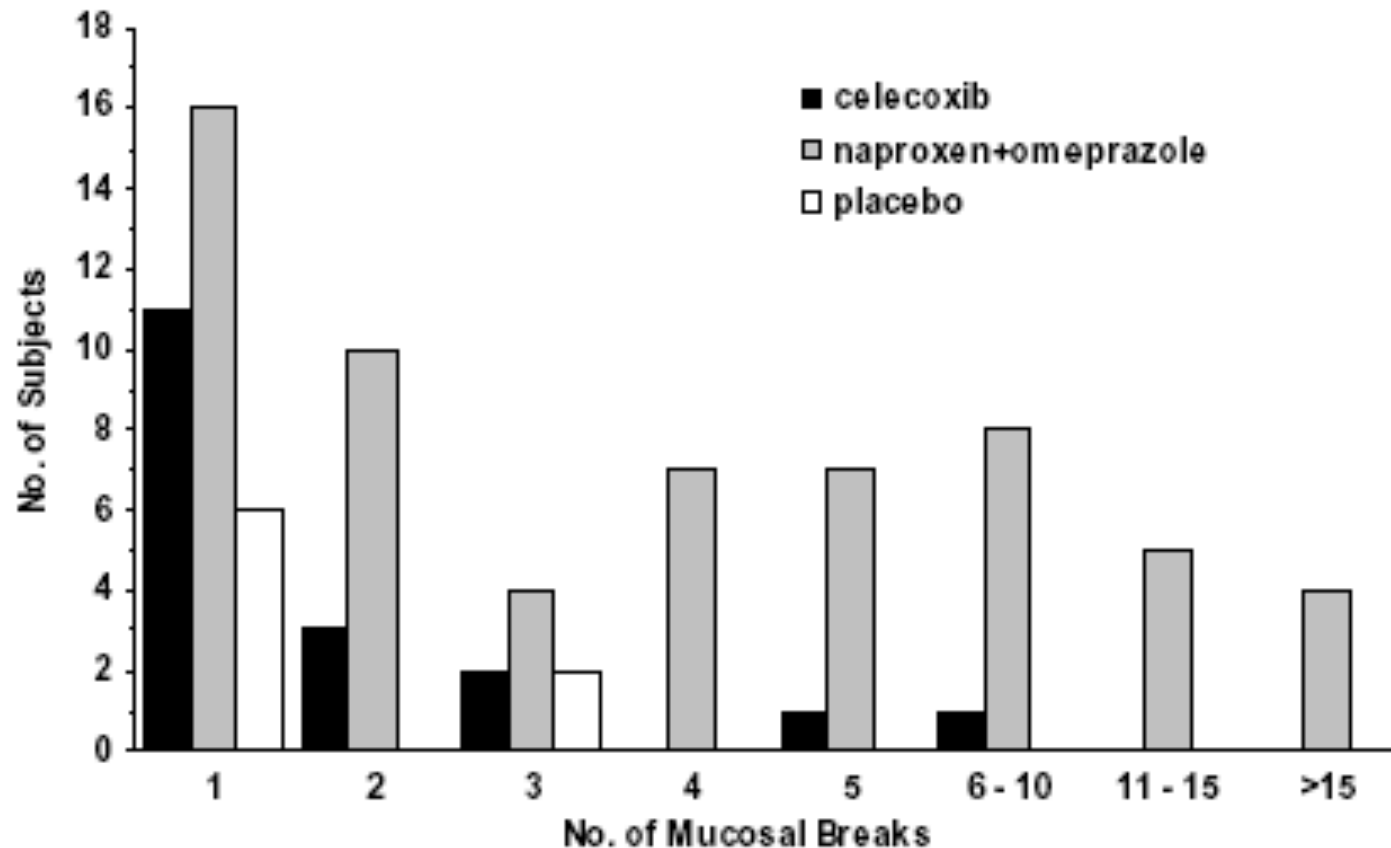


Quel est le bénéfice des inhibiteurs de Cox-2 vs AINS dans la toxicité digestive basse

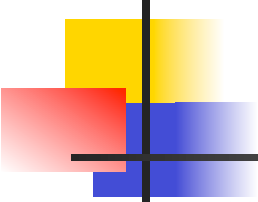
- Ulcérations du grêle
- MICI
- Complications digestives basses graves



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).

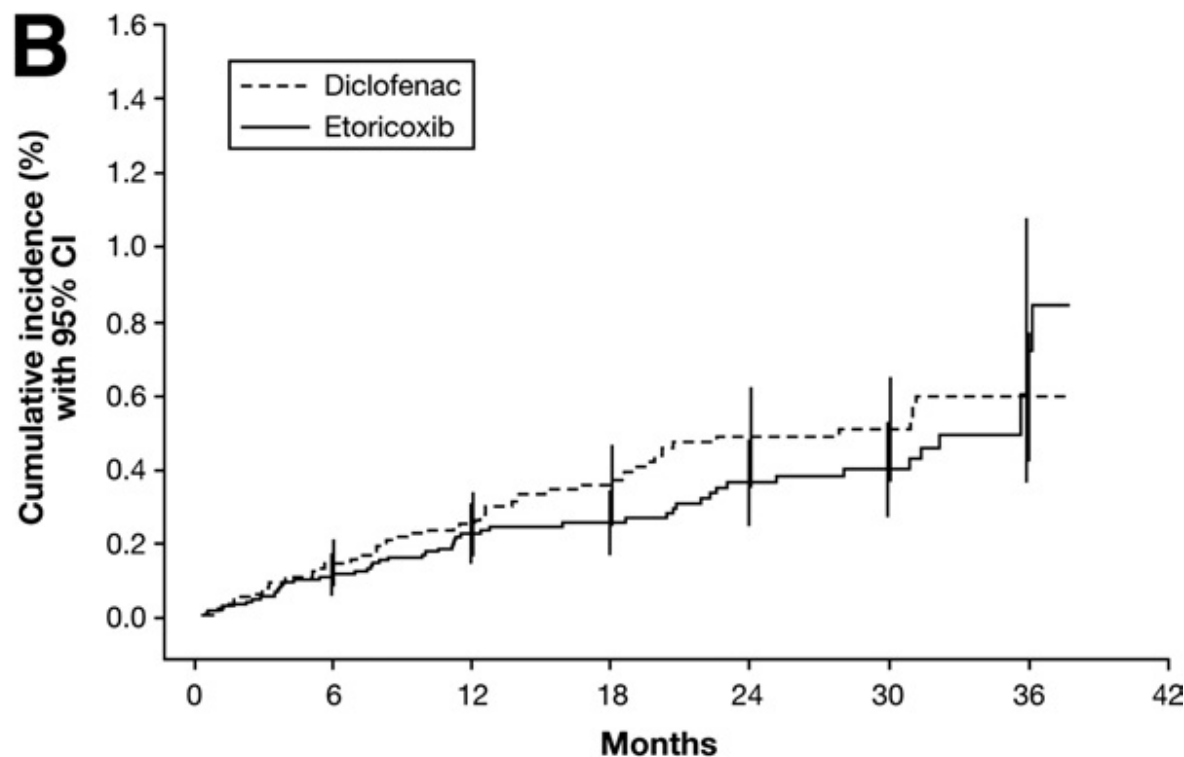


Quel est le bénéfice de l'Etoricoxib vs AINS dans la toxicité digestive basse ?

- 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.
- Sigmoidite diverticulaire
- Ulcères de l'intestin grêle ou du côlon

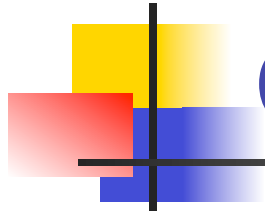
COMPLICATIONS DIGESTIVES

BASSES : ETUDE MEDAL



Patients at risk

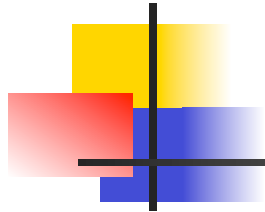
Diclofenac	17289	13207	10402	8044	6325	3882	823
Etoricoxib	17412	13712	10979	8412	6515	4068	821



Conclusion

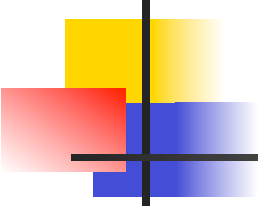
- Les coxibs entraînent moins d'arrêt du traitement grâce à une meilleure tolérance digestive
- Les coxibs entraînent moins d'ulcères gastro-duodénaux et de complications digestives graves.
- Il existe une place pour les associations IPP + coxibs
- Le bénéfice des coxibs sur les complications digestives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