

Folia Pharmacotherapeutica avril 2025

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Augmentation importante du risque d'ulcères avec l'association AINS + inhibiteur des cholinestérases**Message clé**

- Dans une étude observationnelle chez des patients d'au moins 65 ans, **le risque d'ulcère gastro-duodénal lors de l'utilisation de l'association AINS + inhibiteur des cholinestérases était 9 fois plus élevé** que lors des périodes de non-utilisation de cette association.
- Un risque à prendre en compte lors de la prescription et de la délivrance de cette association **chez les patients ayant la maladie d'Alzheimer**.

Problèmes gastro-duodénaux dus aux médicaments contre la maladie d'Alzheimer : que sait-on ?

L'ulcère gastro-duodénal est un effet indésirable bien connu des AINS. Pour les inhibiteurs des cholinestérases utilisés dans la maladie d'Alzheimer (donépézil, galantamine, rivastigmine) le risque d'ulcère gastro-duodénal est moins bien documenté, mais des cas ont été rapportés. Pour les inhibiteurs des cholinestérases, le risque d'effets indésirables gastro-duodénaux est lié à un ralentissement de la dégradation de l'acétylcholine qui stimule la production gastrique d'acide chlorhydrique.¹

L'association AINS + inhibiteur des cholinestérases augmente considérablement le risque d'ulcère

Selon une étude publiée récemment¹ et discutée dans *La Revue Prescrire*², **l'association AINS + inhibiteur des cholinestérases chez des patients âgés de 65 ans ou plus** est associée à **un risque fortement accru d'ulcères gastro-duodénaux**. Cette étude observationnelle est basée sur toutes les données de santé suédoises entre 2007 et 2020 (*nationwide study*). L'étude incluait des patients qui, entre 2007 et 2020, étaient âgés de 65 ans ou plus et à qui on avait prescrit un AINS et/ou un inhibiteur des cholinestérases (n=70 060). On a identifié les patients diagnostiqués pour un premier ulcère gastro-duodénal (n=1 500, âge médian au moment de l'ulcère : 80 ans ; 25% avaient une démence). Les inhibiteurs des cholinestérases prescrits étaient le donépézil, la galantamine et la rivastigmine. Les AINS les plus souvent prescrits étaient le diclofénac, le naproxène et l'ibuprofène.

Chaque patient a été son propre témoin en distinguant, entre 2007 et 2020, les périodes où les patients étaient respectivement exposés de façon concomitante à un AINS + un inhibiteur des cholinestérases, à un AINS seul, à un inhibiteur des cholinestérases seul ou à aucun de ces médicaments.

Comparé aux périodes de non-exposition, le risque d'ulcère gastro-duodénal :

- était **9 fois plus élevé pendant les périodes d'exposition à l'association AINS + inhibiteur des cholinestérases** (adjusted IRR : 9 ; IC 95% : 6,8-11,8). En chiffres absolus : 52 événements/100 personnes- années versus 7 événements/100 personnes-années. L'augmentation du risque était la plus élevée chez les femmes , et chez les personnes âgées d'au moins 80 ans.



- adjusted IRR chez les femmes et les hommes : respectivement 10,4 (7,4-14,8) et 6,9 (4,3-10,9)
- adjusted IRR chez les personnes ≥ 80 ans et les personnes entre 65-79 ans: respectivement 12,6 (8,5-18,5) et 6,9 (4,5-10,6)

- était **5 fois plus élevé pendant les périodes d'exposition à un AINS seul** (adjusted IRR : 5,2 ; IC 95% : 4,4-6,0). En chiffres absolus : 27 événements/100 personnes- années versus 7 événements/100 personnes-années. Ici aussi l'augmentation du risque était la plus élevée chez les femmes et les personnes âgées d'au moins 80 ans.



- adjusted IRR chez les femmes et les hommes : respectivement 6,4 (5,3–7,8) et 3,7 (2,9–4,8)
- adjusted IRR chez les personnes ≥ 80 ans et les personnes entre 65-79 ans : respectivement 5,6 (4,4–7,2) et 5 (4,1–6,1)

- **n'était pas plus élevé pendant les périodes d'exposition à un inhibiteur des cholinestérases seul.** Selon les auteurs de l'étude, il est possible que cela soit lié au fait que les doses utilisées ne sont pas assez élevées pour provoquer un ulcère. Selon les auteurs de *La Revue Prescrire*, il est possible que cela soit aussi en partie dû au fait que certains patients déments ont des difficultés à communiquer leurs symptômes et à la réticence à réaliser une endoscopie chez ces patients.

Les résultats ne changeaient pas lorsqu'on tenait compte de l'utilisation d'autres médicaments qui influencent le risque d'ulcère ou de saignements (certains antidépresseurs, antiagrégants, corticoïdes en usage systémique) ou d'IPP's (qui ont un effet préventif sur les ulcères induits par les AINS).

On est en présence d'une étude observationnelle, avec les limitations habituelles de biais et facteurs confondants. Les limitations sont entre autres :

- l'absence de prise en compte des éventuels AINS ou antiagrégants délivrés sans prescription ;
- le fait que les données relatives aux médicaments sont basées sur les prescriptions et non sur la consommation effective de ces médicaments ;
- le fait qu'on ne puisse pas faire de différence entre les ulcères hémorragiques et non-hémorragiques.

Conclusions et commentaires du CBIP

- L'augmentation du risque d'ulcères gastro-duodénaux est importante lorsqu'on associe un AINS et un inhibiteur des cholinestérases. Un risque à prendre en compte lors de la prescription et de la délivrance de cette association chez les patients ayant la maladie d'Alzheimer.
- Selon les auteurs de l'étude, les résultats suggèrent que les médecins devraient envisager l'arrêt d'AINS chez les utilisateurs chroniques (p.ex. en raison d'arthropathies inflammatoires), lorsqu'on démarre l'utilisation d'un inhibiteur des cholinestérases, et de chercher des alternatives. Ils conseillent aussi de ne pas débiter un traitement par AINS en cas de douleur chez des patients déjà traités par un inhibiteur des cholinestérases.
- La balance bénéfices-risques des médicaments contre l'Alzheimer (y compris les inhibiteurs des cholinestérases) se discute, vu que leur effet est très limité et qu'ils ont beaucoup d'effets indésirables [voir Répertoire 10.11.].
- Vu que certains AINS sont disponibles sans prescription, il est important que le médecin informe aussi les aidants proches de l'augmentation importante du risque d'ulcère avec l'association.

Sources spécifiques :

1 Szilcz M, Wastesson JW et al. Cholinesterase inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of peptic ulcers: a self-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2024;72:456–466 (DOI:10.1111/jgs.18647).

2 Anticholinestérases + AINS : ulcères gastroduodénaux. *La Revue Prescrire* 2024;44 : 591 (août 2024).

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.