

Chapitre II - Epidémiologie

2.2.13 Les pathologies digestives et hépatiques d'origine iatrogène

Ces pathologies posent un problème général de santé publique en termes de morbidité, de mortalité et de coût. Or, une grande partie de ces pathologies pourrait être évitée.

D'après les études réalisées par les réseaux des centres régionaux de pharmacovigilance, on sait que :

- dans les hôpitaux publics, la prévalence des affections d'origine iatrogène est de l'ordre de 10 % dont 54 % en cours d'hospitalisation ;
- leurs effets sont graves dans 1/3 des cas ;
- les pathologies iatrogènes sont responsables de 3 % des hospitalisations, pour une durée moyenne d'hospitalisation d'environ 10 jours ;
- les atteintes digestives représentent 26 % des cas et les atteintes hépatiques et des voies biliaires 8 % des cas.

Au total, un tiers des effets iatrogènes des médicaments concernent l'hépatogastroentérologie. Les ulcères gastro-duodénaux représentent la première cause de complications (27 % des hospitalisations au premier rang desquelles on trouve les hémorragies liées aux AINS, aspirine et anticoagulants).

Pathologie iatrogène digestive

• *Ulcères gastro-duodénaux liés à la prise d'AINS et d'aspirine*

Environ 20 % des malades traités par AINS souffrent de symptômes digestifs après 6 mois de traitement. La prévalence des ulcères gastroduodénaux sous AINS au long cours (3 mois ou plus) est de 20 à 30 %. Or 40 % de ces ulcères sont asymptomatiques ou pauci-symptomatiques et peuvent donc se révéler par une complication. Le lien causal entre AINS et ulcère duodéal est plus discuté. Le risque d'hémorragie ulcéreuse, de perforation et de décès est 4 fois plus élevé chez les malades sous AINS non sélectifs, non salicylés. L'incidence des accidents hémorragiques est estimée à 1 pour 6 000 à 10 000 prescriptions.

Aux Etats-Unis, on estime le nombre d'hémorragies digestives induites par les AINS à 103 000 par an, conduisant à 16 500 décès. Au Royaume-Uni, 1 200 décès annuels sont rapportés.

Une étude française de 1996 a identifié 2 213 cas d'hémorragies digestives en 6 mois (3 millions d'habitants) ; 36,6 % de ces hémorragies étaient en rapport avec un ulcère, dont 1/3 par AINS ou aspirine. En extrapolant ces données, sur 65 000 hémorragies digestives annuelles hospitalisées en France, 4 500 seraient en rapport avec la prise d'AINS et 5 500 avec la prise d'aspirine (dont 2/3 à faible dose*). Il n'existe pas de données chiffrées concernant les complications à type de perforation. Les facteurs de risque sont indiqués dans le *tableau 15*.

La prévention primaire est actuellement possible grâce à la prescription de misoprostol ou d'oméprazole avec l'AINS chez les malades présentant des facteurs de risque. L'étude MUCOSA a montré que le misoprostol diminuait le risque d'hémorragie digestive de 50 % à 6 mois. Selon les résultats récents des études CLASS ET VIGOR, les nouveaux AINS, inhibiteurs sélectifs de Cox-2 (celecoxib, rofecoxib) diminuent le risque de complications ulcéreuses de 50 % par rapport aux AINS classiques.

* La toxicité de l'aspirine est dose-dépendante ; le risque d'hémorragie existe dès 75 mg/jour.

Tableau 15. Facteurs de risque des complications digestives des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs

Facteurs de risque liés au terrain	Probabilité de l'existence du facteur	Facteurs liés au traitement
Âge > 65 ans Antécédent de maladie ulcéreuse Antécédent d'hémorragie digestive haute	Facteurs certains	Posologie élevée Début de traitement (< 1 à 3 mois) Association de 2 AINS ou type d'AINS
Sexe féminin (si âge > 75 ans) Antécédents de dyspepsie Tabagisme Alcool	Facteurs probables	
Infection par <i>H. pylori</i> Polyarthrite rhumatoïde Dénutrition Stress psychologique ou physique récent	Facteurs possibles	Voie orale Prise avant le repas Décubitus après le repas

• **Autres effets toxiques des AINS sur le tube digestif**

- Lésions œsophagiennes à type d'œsophagite et de sténose, chez les malades ayant un reflux gastro-œsophagien chronique.
- Lésions ulcérées du grêle (prévalence de 8,7 % *versus* 0,6 % chez les sujets ne prenant pas d'AINS). De véritables ulcères peuvent s'observer, dont la cicatrisation entraîne l'apparition de sténoses longues ou courtes et multiples.
- Lésions du côlon à type de colites aiguës ; lésions anorectales (hémorragies, rectites hémorragiques, etc.) secondaires aux traitements par suppositoires d'AINS (suppositoires d'indométhacine). Les AINS peuvent aussi favoriser des poussées de RCH et de maladie de Crohn.

• **Les autres médicaments toxiques pour le tube digestif**

- **Œsophage** : à ce jour, plus de 70 médicaments ont été incriminés dans l'apparition d'ulcères œsophagiens aigus.
- **Intestin** : le chlorure de potassium en comprimés est responsable d'ulcérations de l'intestin grêle. Dans le côlon, les antibiotiques sont responsables des cas de colites pseudomembraneuses.

Pathologie iatrogène hépatique

Les atteintes hépatiques constituent une cause de mortalité induite par les médicaments supérieure à celle des atteintes hématologiques ou rénales. Ces atteintes sont secondaires à la prise de médicaments ou d'herbes médicinales actuellement très utilisées en auto-médication ou en prescription médicale (phytothérapie). Elles peuvent aussi être en rapport avec une exposition à des agents industriels et l'usage de produits illégaux comme la cocaïne et certaines amphétamines. Extrêmement peu d'études épidémiologiques ont été réalisées. Une enquête récente au CHU de Montpellier révèle que 33 % des malades consultant pour une pathologie hépatique chronique utilisaient des produits enregistrés comme produits de phytothérapie. Cette consommation est importante dans les affections chroniques, et particulièrement chez les malades atteints d'hépatite chronique C.

Cette toxicité médicamenteuse peut reproduire toutes les maladies du foie, de l'hépatite aiguë à la cirrhose, voire la stéatose simulant une maladie alcoolique du foie. On estime que dans les pays occidentaux, de 15 à 20 % des hépatites fulminantes ou subfulminantes sont dues à des médicaments.

On dénombre maintenant sur le fichier HEPATOX tenu par le centre de pharmacovigilance de l'hôpital Saint-Antoine plus de 1 100 molécules utilisées comme médicaments, susceptibles d'entraîner une maladie hépatique.

Il s'agit d'un problème difficile pour les hépato-gastroentérologues, les autorités sanitaires et les firmes

pharmaceutiques car, pour la plupart des médicaments, le risque de toxicité est de l'ordre de 1 pour 10 000 ou 1 pour 100 000.

Le principal objectif est la prévention du risque. Pour cela, il faut :

- définir les caractéristiques cliniques et biochimiques des nouveaux médicaments (structure moléculaire, mode d'élimination, etc.) ;
- détecter les susceptibilités individuelles : facteurs acquis ou génétiques (âge supérieur à 50 ans, alcoolisme chronique, consommation de nombreux médicaments...) ;
- mieux informer le grand public sur les risques de l'automédication ou de l'utilisation non contrôlée de la phytothérapie ; les hépato-gastroentérologues associés aux médecins généralistes peuvent jouer un rôle important ;
- donner des moyens aux centres régionaux de pharmacovigilance pour mieux les faire connaître des médecins libéraux et hospitaliers et leur faciliter l'accès à l'information par informatique (prévalence, critères d'imputabilité, interactions médicamenteuses pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques...).