



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 mai 2015
EMA/325007/2015

Révision des recommandations sur l'utilisation d'ibuprofène à doses élevées

La réévaluation a confirmé un léger risque cardiovasculaire en cas de prise journalière supérieure ou égale à 2 400 mg

Le CMDh¹ a approuvé par consensus la révision des recommandations sur l'utilisation d'ibuprofène à doses élevées. Cela fait suite à une réévaluation effectuée par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA ayant permis de confirmer une légère augmentation du risque de problèmes cardiovasculaires de type crise cardiaque ou accident vasculaire cérébral chez les patients prenant des doses élevées d'ibuprofène (posologie supérieure ou égale à 2 400 mg par jour). Cette réévaluation révèle que le risque inhérent au dosage élevé d'ibuprofène est semblable au risque constaté avec certains médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), notamment les inhibiteurs de la COX-2 et le diclofénac.

On ne constate aucun risque cardiovasculaire associé à la prise d'ibuprofène avec un dosage allant jusqu'à 1 200 mg par jour, qui est le dosage maximal généralement utilisé pour les préparations à administration par voie orale en vente libre dans l'Union européenne (UE).

Afin de minimiser le risque cardiovasculaire, la prise d'ibuprofène à forte dose (2 400 mg par jour ou plus) doit être évitée chez les patients présentant des pathologies cardiaques ou circulatoires sous-jacentes graves, telles que l'insuffisance cardiaque, les maladies cardiaques et les problèmes circulatoires, ou chez les patients ayant déjà eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.

En outre, avant de commencer un traitement à long terme par ibuprofène, les médecins doivent évaluer avec soin les facteurs de risque du patient dans le domaine des pathologies cardiaques ou circulatoires, en particulier lorsqu'un dosage élevé est envisagé. Le tabagisme, l'hypertension artérielle, les diabètes et l'excès de cholestérol dans le sang figurent parmi les facteurs de risque pour ces pathologies.

Ont été également évaluées les données sur l'interaction entre l'ibuprofène et l'aspirine prise à faible dose pour réduire le risque de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral. Dans des études menées en laboratoire, l'ibuprofène s'est avéré réduire les effets anticoagulants de l'aspirine. On ne sait cependant pas avec certitude si l'utilisation prolongée de l'ibuprofène en pratique clinique a pour effet de limiter les avantages de l'aspirine à faible dose pour prévenir les crises cardiaques et les

¹ Le CMDh est un organisme de réglementation des médicaments représentatif des États membres de l'Union européenne (UE) et de l'Islande, du Liechtenstein et de la Norvège.



accidents vasculaires cérébraux. L'usage occasionnel de l'ibuprofène ne devrait pas affecter les avantages de l'aspirine à faible dose.

Les informations de produit des médicaments à base d'ibuprofène doivent rendre compte de la révision des recommandations concernant le risque cardiovasculaire associé à la prise de doses élevées d'ibuprofène, et inclure les informations concernant l'interaction entre l'ibuprofène et l'aspirine.

Les recommandations concernant l'ibuprofène s'appliquent également au dexibuprofène, un médicament similaire à l'ibuprofène. Un dosage élevé de dexibuprofène correspond à une posologie de 1 200 mg par jour.

Le CMDh ayant approuvé par consensus la recommandation du PRAC, les modifications concernant les informations de produit des médicaments à base d'ibuprofène et de dexibuprofène seront appliquées par les États membres qui autorisent ces médicaments, selon un calendrier convenu.

Informations à l'usage des patients

- Une étude de l'UE a confirmé une légère augmentation du risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral chez les patients prenant des doses élevées d'ibuprofène (posologie supérieure ou égale à 2 400 mg par jour). On ne constate aucun risque associé à la prise d'ibuprofène avec un dosage allant jusqu'à 1 200 mg par jour, qui est le dosage maximal généralement utilisé par la majorité des patients.
- Le risque inhérent au dosage élevé d'ibuprofène est comparable au risque constaté avec certains médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), notamment avec les inhibiteurs de la COX-2 et le diclofénac. Sur 1000 patients prenant des doses élevées de diclofénac pendant un an, on a estimé le risque à environ 3 cas supplémentaires de crise cardiaque.
- La prise d'ibuprofène à forte dose n'est plus recommandée si vous présentez des pathologies cardiaques ou circulatoires, telles qu'une insuffisance cardiaque, des maladies cardiaques et des problèmes circulatoires, ou si vous avez déjà eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.
- Avant de commencer un traitement à long terme par ibuprofène, votre médecin doit évaluer avec soin si vous présentez des facteurs de risque, comme de l'hypertension artérielle, un excès de cholestérol dans le sang, du diabète, ou le tabagisme.
- L'utilisation prolongée d'ibuprofène pourrait limiter les effets de l'aspirine prise à faible dose pour réduire les risques de crises cardiaques et d'accidents vasculaires cérébraux. Demandez donc toujours l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien avant de prendre de l'ibuprofène en même temps que de l'aspirine.
- Les recommandations concernant l'ibuprofène s'appliquent également au dexibuprofène, un médicament similaire à l'ibuprofène. Un dosage élevé de dexibuprofène correspond à une posologie de 1 200 mg par jour.
- Pour toute question, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien.

Informations à l'usage des professionnels de la santé

- Les méta-analyses et les études épidémiologiques indiquent qu'il y a un risque accru d'événements cardiovasculaires (tels que des infarctus du myocarde ou des accidents vasculaires cérébraux) liés à l'utilisation d'ibuprofène à haute dose (posologie supérieure ou égale à 2 400 mg par jour).¹⁻⁴

- Le risque inhérent au dosage élevé d'ibuprofène est comparable au risque constaté avec certains autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), notamment avec les inhibiteurs de la COX-2 et avec le diclofénac. Sur 1000 participants prenant des doses élevées de diclofénac pendant un an, on a estimé le risque à environ 3 cas supplémentaires d'événements vasculaires majeurs.
- La prise d'ibuprofène à haute dose doit être évitée chez les patients présentant des pathologies cardiovasculaires (par exemple, une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive (de classe NYHA II - III), une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique ou une maladie cérébrovasculaire).
- Il s'impose d'effectuer une analyse de cas approfondie avant d'administrer des doses élevées d'ibuprofène à des patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (comme par exemple l'hypertension, l'hyperlipidémie, le diabète ou le tabagisme).
- L'effet sur le risque cardiovasculaire de la durée du traitement sous ibuprofène n'est pas établi avec certitude.
- Bien qu'aucune donnée spécifique sur le risque cardiovasculaire sous dexibuprofène ne soit disponible, il est estimé que son utilisation à des doses équipotentes (égales ou supérieures à 1200 mg par jour) constitue un risque cardiovasculaire similaire à celui de l'administration d'ibuprofène à dose élevée.
- Les données expérimentales suggèrent que l'utilisation à long terme d'ibuprofène / de dexibuprofène peut réduire l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique administré à faible dose (posologie classique de 75 mg par jour). L'ibuprofène peut inhiber de façon réelle l'effet de la prise d'une faible dose d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire quand les deux médicaments sont administrés de manière concomitante. Un effet cliniquement significatif est considéré comme peu probable en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène.

Références

La réévaluation a pris en compte les données de plusieurs études, notamment :

1. Bhalra N, Emberson J, Merhi A, et coll. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382: 769-79.
2. Salvo F, Fourrier-Reglat A, Bazin F, et coll. Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs: a systematic review of meta-analyses of randomized clinical trials. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2011; 89: 855-66.
3. Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, et coll. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012; 126: 1955-63.
4. Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, et coll. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs among myocardial infarction patients--a nationwide study. *PLoS one* 2013; 8: e54309.

Informations complémentaires concernant le médicament

L'ibuprofène est un médicament antidouleur et anti-inflammatoire qui appartient à la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Il agit en bloquant une enzyme appelée cyclo-oxygénase qui produit des prostaglandines, des substances jouant un rôle dans l'inflammation et la douleur.

Le dosage habituel pour les adultes et les enfants âgés de plus de 12 ans est de 200 à 400 mg à raison de 3 ou 4 prises par jour suivant les besoins.

L'ibuprofène est présent dans les médicaments sous la forme d'un mélange de deux molécules dites énanthiomères (molécules qui sont des images réciproques en miroir). Le dexibuprofène, l'énanthiomère actif, est parfois disponible en tant que tel et est par conséquent inclus dans cette évaluation. Un dosage de 2 400 mg par jour d'ibuprofène équivaut à 1 200 mg par jour de dexibuprofène.

L'ibuprofène et le dexibuprofène sont actuellement disponibles dans l'Union européenne sous diverses formulations. L'évaluation couvre des formulations destinées à un usage systémique (destiné à agir sur le corps dans son ensemble, comme par exemple l'administration par voie orale ou par injection), elle ne couvre pas des formulations telles que les gels ou les sprays appliqués sur la peau au niveau des zones touchées. Les médicaments à base d'ibuprofène et de dexibuprofène ont été autorisés dans l'UE au travers de procédures d'approbation nationales et sont disponibles depuis de nombreuses années sous un large éventail de marques commerciales. Ils sont disponibles sur ordonnance médicale et en vente libre.

Informations complémentaires concernant la sécurité des AINS

La sécurité des AINS, dont celle de l'ibuprofène, a fait l'objet d'évaluations régulières de la part des autorités de l'UE au cours des dernières années. Les évaluations réalisées en [2005](#), [2006](#), et [2012](#) ont confirmé que les AINS, en tant que classe de médicaments, sont associés à une légère augmentation du risque d'accidents thromboemboliques artériels (formation de caillots de sang dans les artères), en particulier chez les patients présentant des pathologies cardiaques ou circulatoires sous-jacentes ou certains facteurs de risque cardiovasculaire, notamment lorsqu'ils sont utilisés à forte dose.

Un avertissement pour cette classe de médicaments a déjà été mis en place, et les informations de produit pour tous les AINS, dont l'ibuprofène, recommandent d'utiliser ces médicaments à la dose efficace la plus faible possible et pendant la plus courte durée nécessaire pour contrôler les symptômes.

La dernière évaluation dont il est ici question a pris en compte les données accumulées permettant de clarifier le risque cardiovasculaire associé à la prise d'ibuprofène à forte dose et l'interaction entre l'ibuprofène, quel que soit son dosage, et l'aspirine.

Informations complémentaires concernant la procédure

La réévaluation de l'ibuprofène a été initiée le 9 juin 2014 à la demande de l'Agence britannique des médicaments (MHRA), en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE. Elle a été motivée par des préoccupations concernant le fait que la prise d'ibuprofène à haute dose pouvait entraîner un risque cardiovasculaire comparable à celui associé aux inhibiteurs de la COX-2 et au diclofénac.

Cette réévaluation a été réalisée par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), organe chargé de l'évaluation des aspects liés à la sécurité des médicaments à usage humain, qui a formulé une série de recommandations. Les médicaments à base d'ibuprofène faisant tous l'objet d'autorisations nationales, les recommandations du PRAC ont été

transmises au Groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées – (CMDh), qui a adopté une position définitive. Le CMDh est un organe représentatif des États membres de l'Union européenne, ainsi que de l'Islande, du Liechtenstein et de la Norvège. Il veille à l'harmonisation des normes de sécurité pour les médicaments autorisés dans le cadre de procédures nationales au sein de l'UE.

Le 20 mai 2015, Le CMDh a approuvé une position par consensus, et les recommandations du PRAC seront par conséquent transposées par les États membres qui autorisent les médicaments dont il est question ici, selon un calendrier convenu.

Contactez notre attaché de presse

Monika Benstetter

Tél. +44 0 30 234 8427

E-mail: press@ema.europa.eu