

Coxibs et AINS : une modalité clinique encore essentielle

Gilles Boire, MD, MSc



Présenté dans le cadre de la conférence :
Mise à jour en thérapeutique,
Université de Sherbrooke,
janvier 2007

Le cas de M. Chartand

M. Chartand, âgé de 76 ans, vient vous voir parce que sa hanche droite lui fait très mal. Il souffre d'arthrose depuis plusieurs années et il est en attente d'un rendez-vous avec un orthopédiste, car vous soupçonnez qu'il est un candidat chirurgical. En effet, il reste très symptomatique malgré de l'acétaminophène pris régulièrement (3 250 mg par jour), l'utilisation d'une canne et la performance d'exercices. Son état n'a été amélioré que temporairement par une infiltration de corticostéroïdes et il n'a pas toléré de petites doses de narcotiques à longue action. Depuis quelques semaines, il prend de quatre à six comprimés d'ibuprofène à 200 mg et note une amélioration notable de sa douleur. Il vous demande s'il peut continuer.

Vous êtes inquiet, car M. Chartand est diabétique, hypertendu et angineux, bien que les trois conditions soient contrôlées sous médication, incluant de l'AAS à faible dose. Il y a une dizaine d'années, il a fait un ulcère gastrique alors qu'il prenait des anti-inflammatoires.

L'ibuprofène est-il le meilleur choix pour votre patient?

Le célécoxib a-t-il encore une place en 2008?

À la suite du retrait du rofécoxib et du valdécoxib en 2004, ainsi que du lumiracoxib en octobre 2007, la question se pose. Et la *Food & Drug Administration* (FDA) américaine vient de refuser d'étudier la demande d'autorisation de l'étoricoxib. Pourtant, le célécoxib occupe encore 25 % du volume des prescriptions d'anti-inflammatoires au Canada, ce qui représente près de 70 % du marché qu'il occupait avant le retrait du rofécoxib (IMS : www.imshealthcanada.com). Il semble donc y avoir un besoin pour ce médicament « qui refuse de mourir ».

Pourquoi les coxibs (ou anti-COX-2)?

Les AINS traditionnels inhibent les deux enzymes capables de synthétiser des prostaglandines : la cyclooxygénase 1 (COX-1) et la COX-2. Les prostaglandines produites par la COX-1 jouent surtout un rôle physiologique (en particulier la protection gastrique), alors que celles produites par la COX-2 sont surtout produites dans des conditions inflammatoires. Les deux enzymes sont suffisamment différentes pour que les anti-COX-2 puissent pénétrer une cavité de la COX-2 et inhiber son site actif mais sont trop gros pour entrer dans la cavité correspondante de la COX-1. Les coxibs représentent la classe d'anti-inflammatoires les plus sélectifs pour la COX-2.



Dr Boire est professeur titulaire au service de rhumatologie du Département de médecine de la

Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke.

Les facteurs de risque des AINS et des anti-COX-2

Le risque annuel de la prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien traditionnel (AINS) est de 1 sur 70 pour un ulcère symptomatique, de 1 sur 150 pour un saignement ou une perforation digestive et de 1 sur 1 200 d'en mourir. Les facteurs de risque associés aux complications digestives des AINS sont bien connus (tableau 1); les mêmes facteurs de risque s'appliquent aux anti-COX-2.

Le célécoxib

Qu'en est-il des effets secondaires?

Le célécoxib reste le seul coxib sur le marché. Il est aussi efficace et mieux toléré au niveau digestif que les autres AINS. Près des deux tiers des patients avec une arthrose du genou le préfèrent à l'acétaminophène. Le célécoxib présente approximativement les mêmes risques de toxicité rénale (insuffisance rénale, hyperkaliémie, hypertension artérielle) que les autres AINS. Dans la seule étude contrôlée disponible, l'étude CLASS (*Celebrex Long-Term Arthritis Safety Study*), où il était utilisé à 400 mg deux fois par jour, le célécoxib causait moins de complications digestives que les AINS à six mois, mais la différence devenait non significative à 12 mois. Cependant, tous les autres coxibs ont réduit de près de 50 % les événements gastro-intestinaux indésirables graves par rapport aux AINS, et les études administratives post-mise en marché semblent confirmer la sécurité digestive du célécoxib. Ainsi au Québec, Rahme et coll.², en utilisant les données de la RAMQ de 1999 à 2002, ont observé que les patients de plus de 65 ans traités avec le célécoxib étaient moins souvent hospitalisés pour des complications digestives que ceux traités avec des AINS (2,5 vs 5,1 par 1 000 patients/année).

Qu'en est-il du risque cardiovasculaire?

Pour le moment, Santé Canada estime que les coxibs et les AINS présentent des risques cardiovasculaires similaires, c'est-à-dire d'environ 0,3 % par année d'utilisation. Le naproxène pourrait faire exception et présenter un risque cardiovasculaire inférieur aux autres AINS. Le risque associé au célécoxib est augmenté par rapport au placebo lorsqu'utilisé à 400 mg deux fois par jour, mais pas à des doses de 200 mg deux fois par jour ou 400 mg une fois par jour. D'autres études contrôlées sont actuellement en cours.

Le méloxicam utilisé à 7,5 mg par jour jouit aussi d'une certaine sélectivité anti-COX-2 qu'il perd lorsqu'utilisé à 15 mg par jour. Le méloxicam n'a pas bénéficié d'études de sécurité cardiovasculaire comparables à celles qui sont maintenant exigées des coxibs et n'est pas une alternative au célécoxib.

Tableau 1

Facteurs de risque des complications gastro-intestinales associées à la prise d'AINS et d'anti-COX-2¹

Facteur de risque	Risque relatif
Ulcère avec complications	13,5 (IC* 95 % : 10,3-17,7)
AINS multiples (incluant AAS)	9,0 (5,7-14,2)
AINS à fortes doses	7,0 (5,2-9,6)
Anticoagulation	6,4 (2,8-14,6)
Ulcère sans complication	6,1 (5,1-7,3)
Âge ≥ 70 ans	5,6 (5,1-6,9)
Âge ≥ 60 ans	3,1 (2,5-3,7)
Stéroïdes concomitants	2,2 (1,4-3,5)

Le célécoxib reste le seul coxib sur le marché. Il est aussi efficace et mieux toléré au niveau digestif que les autres AINS.

Tableau 2

Risque d'hospitalisation selon la médication pour une hémorragie digestive ou un infarctus du myocarde chez les patients de plus de 65 ans

Médicament	Rapport de cotes (Hazard Ratios)	
	Sans AAS	Avec AAS
Acétaminophène	1	1,29
Célécoxib	0,93	1,34
Naproxène	1,59	1,35
Diclofénac	1,17	1,69
Ibuprofène	1,05	1,51

Qu'en est-il en pratique?

Rahme et coll.³, à partir des données de la RAMQ de 1999 à 2002, ont observé que chez les patients ne prenant pas d'AAS, le taux d'hospitalisation pour infarctus et hémorragie digestive des patients sous célécoxib était équivalent à celui des patients ne prenant que de l'acétaminophène, alors que les AINS et en particulier le naproxène augmentaient le risque (tableau 2). Chez un patient ne nécessitant pas d'AAS, le célécoxib était donc le plus sécuritaire. Chez les patients recevant de l'AAS, les patients sous acétaminophène, célécoxib et naproxène avaient des taux d'hospitalisation semblables. Toutefois, le risque de mortalité d'un infarctus étant de 50 à 100 fois plus élevé que celui d'une hémorragie digestive, il est plus prudent de mieux protéger contre les infarctus que contre les hémorragies. Chez les patients sous AAS, même si le naproxène et le célécoxib sont globalement équivalents, le naproxène semble mieux protéger au niveau cardiovasculaire et pourrait donc être préféré.

La gastroprotection : célécoxib ou AINS combinés aux inhibiteurs de la pompe à protons?

Les IPP sont sûrs et réduisent la dyspepsie et les lésions digestives supérieures associées aux AINS (...).

Lorsqu'un patient requiert un traitement anti-inflammatoire et présente un faible risque de complications digestives, un AINS non spécifique est le médicament de choix. Lorsque le même patient présente un risque digestif accru, deux stratégies sont possibles :

- l'utilisation d'un coxib;
- la prise d'un AINS combiné à un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) (AINS + IPP).

Les IPP sont sûrs et réduisent la dyspepsie et les lésions digestives supérieures associées aux AINS, et la combinaison AINS + IPP générique est moins coûteuse que le célécoxib. Mais les IPP ne protègent pas contre les lésions du tractus digestif inférieur associées aux AINS, et ils doivent être pris en continu pour être protecteurs, alors que l'adhérence aux IPP est pauvre en absence de symptômes.

En l'absence d'études à répartition aléatoire au long cours, la comparaison célécoxib et AINS + IPP a été faite dans des études administratives portant sur de très grandes populations. Ainsi, l'étude hollandaise PHARMO 7 a étudié trois millions de personnes sur quatre ans. Le taux de complications digestives hautes et basses y était environ deux fois supérieur chez les patients sous AINS + IPP (1,20 et 0,96/100 patients-année, respectivement) que chez les patients sous coxib (0,56 et 0,50/100 patients-année).

Tableau 3

Utilisation des analgésiques, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), du célécoxib et des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) pour les traitements de la douleur*

Médicament	Risque GI et CV faibles	Risque GI élevé (pas d'AAS)	Risque CV élevé (AAS +)	Risques CV et GI élevés (AAS +)
Analgésiques/ acétaminophène	+++**	+++	+++	+++
AINS	++	-	-	-
Naproxène	++	-	++	-
Célécoxib	+	++	++	+
AINS + IPP	+	+	-	-
Naproxène + IPP	+	++	+	+
Célécoxib + IPP	+	+	+	+

* Les meilleurs choix pour chaque condition sont de couleur rouge.

** L'analgésie est indiquée dans chacune des conditions. Lorsque plus que de l'analgésie est requis, la priorisation des choix est indiquée de la façon suivante : ++ = bon choix; + = choix acceptable dans des conditions particulières; - = à éviter.

Références

1. Tramer MR, et coll: Quantitative Estimation of Rare Adverse Events which Follow a Biological Progression: A New Model Applied to Chronic NSAID Use. *Pain* 2000; 85:169-82.
2. Rahme E, et coll: Hospitalization for GI Bleeding Associated with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Among Elderly Patients Using Low-Dose Aspirin: A Retrospective Cohort Study. *Rheumatology* 2007; 46:265-272.
3. Rahme E, Nedjar H: Risks and Benefits of COX-2 Inhibitors vs Non-Selective NSAIDs: Does their Cardiovascular Risk Exceed their Gastrointestinal Benefit. A Retrospective Cohort Study. *Rheumatology* 2007; 46:435-8.
4. Strand V: Are COX-2 Inhibitors Preferable to Non-Selective NSAIDs in Patients with Risk of Cardiovascular Events Taking Low-Dose Aspirin? *Lancet* 2007 Dec 22; 370:2138-51.
5. Tannenbaum H, et coll: An Evidence-Based Approach to Prescribing Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. Third Canadian Consensus Conference. *Journal of Rheumatology* 2006; 33(1):140-157. (suite à la page suivante)

Bref...

Le traitement de la douleur et en particulier de la douleur chronique est loin d'être pleinement satisfaisant. En conséquence, la modalité thérapeutique que constituent les AINS et les coxibs reste essentielle. Il faut cependant être conscient que les AINS et les coxibs présentent des risques digestifs, rénaux et cardiovasculaires semblables, de sorte qu'il faut prioriser d'autres modalités de traitement et les éviter complètement chez les patients présentant des risques élevés.

Un algorithme d'utilisation optimale des AINS est promis pour bientôt par le Conseil du médicament du Québec. En l'attendant, l'auteur vous propose un tableau résumant ses recommandations, qui tient compte des données de la littérature (tableau 3).

Retour sur le cas de M. Chartrand

M. Chartrand présente des risques élevés de complications digestives, ce qui justifie la prise d'une gastroprotection (naproxène + IPP ou célécoxib). La prise d'ibuprofène devrait être déconseillée, car elle pourrait nuire à la cardioprotection de l'AAS tout en favorisant la survenue de complications digestives. Le choix du célécoxib semble préférable à la combinaison AINS + IPP au niveau digestif, mais la combinaison naproxène + IPP est globalement équivalente. Étant donné les risques digestifs très élevés chez ce patient âgé de 75 ans, la combinaison célécoxib + IPP, bien que coûteuse, pourrait se justifier.

À retenir

- Les effets des AINS et du célécoxib sur le rein, la tension artérielle et sur les complications cardiovasculaires sont semblables.
- Parmi les AINS traditionnels, le naproxène présente le moins haut risque de complications cardiovasculaires mais un taux élevé de complications digestives.
- Les patients présentant un risque élevé de complications digestives devraient se voir offrir une gastroprotection.
- La gastroprotection par le célécoxib réduit d'environ 50 % les complications digestives graves, hautes et basses par rapport à une combinaison d'AINS et d'un IPP.
- Chez les patients à risque de complications digestives ne recevant pas d'AAS, le célécoxib semble préférable au naproxène.
- Chez les patients à risque de complications digestives recevant aussi de l'AAS, le naproxène et le célécoxib sont globalement équivalents.
- La prise d'un IPP réduit d'environ 50 % le risque de complications digestives graves, autant lors de la prise d'un AINS que du célécoxib. 

Références (suite)

7. Health Canada: Report on the Expert Advisory Panel on the Safety of Cox-2 Selective NSAIDs (juillet 2005) http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activite/sci-con-sult/cox2/sap_report_gcs_rapport_cox2_e.html
8. Sukel MPP et coll: Comparison of the Rate of Hospitalizations for Upper and Lower Gastrointestinal Events between New Users of Cox-2 Inhibitors and Traditional NSAIDs with PPI. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 56(Suppl):S295.
9. Rahme E, Barkun AN, Toubouti Y, et coll: Do Proton-Pump Inhibitors Confer Additional Gastrointestinal Protection in Patients Given Celecoxib? *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2007; 57(5):748-55.

Si vous voulez savoir... nous sommes là, juste à côté.



info-cancer

1 800 363.0063
www.info-cancer.com


**FONDATION
QUÉBÉCOISE
DU CANCER**
INFORMER, HÉBERGER, ACCOMPAGNER.