

## Les effets secondaires digestifs des inhibiteurs sélectifs de la COX-2

Pour traiter les manifestations douloureuses de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde (PR), le paracétamol et l'ibuprofène à faible dose sont les médicaments de référence. En cas de résistance les AINS à dose plus élevée sont utilisés <sup>1</sup>. Les inconvénients les plus connus des AINS sont d'ordre digestif. Les AINS agiraient en inhibant les 2 types de cyclooxygénase (COX 1 et 2). Il a été supposé qu'une inhibition sélective des COX-2 limiterait le risque digestif. Nous analysons ici l'effet antalgique et les risques digestifs des deux derniers anti-COX-2 (coxibs). Quant aux risques cardiovasculaires qui ont fait la une de l'information médicale cet été, nous analyserons dans un autre Bibliomed l'intérêt et les limites des études présentées.

**L'efficacité sur la douleur** des deux coxibs étudiés (célécoxib et rofécoxib) dans les essais a été supérieure au placebo, mais similaire à celle des AINS étudiés (naproxène, diclofénac, ibuprofène). Il n'y a pas d'essais vs paracétamol ou ibuprofène à dose antalgique. Il n'y a pas d'essai comparant les deux coxibs. Les arrêts de traitement pour inefficacité ont été, dans 5 essais de 42% et 51% avec le placebo, et de 24% et 30% avec les produits actifs <sup>2,3,4</sup>.

**Les effets secondaires digestifs** ont été étudiés dans deux études importantes:

**L'étude CLASS pour le célécoxib** (5). 8.059 patients randomisés (âge moyen 60 ans) avec arthrose (72% des cas) ou PR recevaient en double aveugle soit coxib (800 mg/j, donc 2 à 4 fois la posologie de l'AMM) soit un AINS conventionnel (diclofénac 150 mg/j ou ibuprofène 2.400 mg/j). L'aspirine (325 mg/j) était autorisée pour indication cardiovasculaire (20% environ en recevaient). Le suivi était de 6 mois.

Pour les ulcères symptomatiques, l'incidence annuelle fut significativement moindre ( $p=0,002$ ) avec coxib (2,08%, 30 cas) qu'avec AINS (3,54%, 49 cas), soit un RR de 0,59. Pour les seuls ulcères compliqués, la différence n'était pas significative ( $p=0,09$ ): 0,76% (11 cas) vs 1,45% (20 cas). Dans le sous-groupe avec aspirine, l'incidence des ulcères était de 4,7% avec coxib et 6% avec AINS ( $p=0,49$ ) et des complications de 2,01% vs 2,12% ( $p=0,92$ ). Dans le sous-groupe sans aspirine, l'incidence

des complications était de 0,44% avec coxib vs 1,27% avec AINS ( $p=0,04$ ).

Les troubles dyspeptiques étaient moins importants ( $p<0,05$ ) avec coxib qu'avec AINS: 14,4% vs 16,1%. L'incidence d'autres effets secondaires avec le coxib fut inférieure ou égale à celle des AINS, sauf pour les effets cutanés, plus fréquents.

**L'étude VIGOR pour le rofécoxib** (6). 8.076 patients randomisés (âge moyen 58 ans, 80% de femmes), ayant une PR, recevaient soit 50 mg/j de rofécoxib (2 fois la posologie de l'AMM pour l'arthrose) soit 1.000 mg/j de naproxène, pendant en moyenne 9 mois. Le critère de jugement était la survenue d'un ulcère gastroduodénal symptomatique avec ou sans complications. La prise d'aspirine était exclue.

Pour les ulcères symptomatiques, l'incidence annuelle fut significativement moindre ( $p<0,001$ ) avec coxib (2,1%, 56 cas) qu'avec naproxène (4,5%, 121 cas) soit un RR de 0,5. Pour les seuls ulcères compliqués, la différence est aussi significative ( $p=0,005$ ): 0,6% (16 cas) vs 1,4 (37 cas) soit un RR de 0,4.

Les arrêts de traitement pour troubles dyspeptiques étaient moins fréquents avec coxib (3,5%) qu'avec naproxène (4,9%).

**Une métaanalyse de 8 essais** (5435 patients arthrosiques) montrait des résultats similaires: RR d'ulcères à 0,51. L'incidence des troubles dyspeptiques était de 23,5% avec rofécoxib et de 25,5% avec un autre AINS.

Les coxibs ne sont pas plus efficaces que les AINS. Ils n'ont pas été comparés entre eux ni avec les antalgiques. Ont-ils une meilleure tolérance digestive ? Les deux études montrent une moindre incidence globale des effets secondaires digestifs avec les coxibs, hormis dans l'étude CLASS, pour le critère principal de l'étude, les complications d'ulcères, peut-être en raison des 20% de patients prenant de l'aspirine. Cependant le risque persiste et la réduction est modeste. Ainsi dans l'étude VIGOR, il faut traiter 41 patients pendant un an pour éviter un événement <sup>4</sup>. Par ailleurs nous n'avons pas trouvé d'études les comparant à une association AINS/misoprostol ou IPP. En pratique il faut tenir compte du coût, du facteur personnel, le risque passant de 5% à 0,4% selon qu'il y a ou non des antécédents digestifs <sup>4</sup>.

1- Revue Prescrire. Les traitements symptomatiques dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde. Rev Prescrire 2000;20(212):806

2- Revue Prescrire. Célecoxib et arthrose ou polyarthrite rhumatoïde. Rev Prescrire 2000;20(212):803-808

3- Revue Prescrire Rofécoxib. Rev Prescrire 2000;20(208):483-8

4- Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. New Engl J Med 2001;345:433-42.

5- Silverstein FE et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. JAMA 2000;284:1247-55.

6- Bombardier C et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. New Engl J Med 2000;343:1520-8.

**Mots-clé :** AINS – Anti-COX – Effet secondaire - gastroduodénal - digestif

Numéro 235 du 20 septembre 2001

Les articles cités peuvent être fournis (contre paiement des frais de reproduction et d'envoi)  
Rendez-Vous aussi sur notre site: <http://www.unaformec.org>