

Anti COX2: compétition entre bénéfice digestif et risque cardio-vasculaire?

C'est le titre d'un éditorial du Lancet d'avril 2001¹. Cet éditorial dont on a peu parlé, se demandait si la légère réduction des risques gastrointestinaux avec les anti-COX-2 (coxibs) face aux risques des AINS non sélectifs n'est pas contrebalancée par une augmentation des risques d'événements cardio-vasculaires (ECV) ? Une étude du JAMA plus récente a provoqué de nombreuses réactions². Q'en est-il exactement et comment interpréter ces informations, de façon théorique et pour notre décision ?

Nous présentons les données du débat à partir des deux grandes études de suivi, CLASS³ et VIGOR⁴, et de l'étude du JAMA², puis les limites de ces études.

L'étude CLASS comprenait 8059 patients atteints d'arthrose (72%) et de polyarthrite rhumatoïde (PR). Elle comparait pendant 6 mois le célécoxib avec soit diclofenac, soit ibuprofène. La prise d'aspirine à visée antiagrégante y était autorisée et concernait 20% des patients. L'incidence d'ECV était similaire dans les divers groupes, y compris dans les sous-groupes sans aspirine.

L'étude VIGOR comprenait 8.076 patients atteints de PR. Elle comparait sur 9 mois rofécoxib et naproxène. La prise d'aspirine était exclue, et les patients à risque CV en principe exclus. Les ECV ont été analysés dans l'étude du JAMA à partir des données publiées, et de données non publiées, mais accessibles sur le Web de la FDA. L'incidence des ECV sérieux (infarctus, angor instable, arrêt cardiaque, AVC) était plus élevée dans le groupe coxib que dans le groupe naproxène: 66 ECV au total (46 dans le gr. coxib, 20 dans le gr. naproxène). Ceci représentait 0,8% vs 0,4% en taux d'incidence annuelle ($p < 0,05$), correspondant surtout à des infarctus du myocarde (IM): 0,4% vs 0,1% ($p < 0,01$). Globalement le RR d'ECV sérieux était de 2,38 avec coxib face au naproxène. Parmi l'ensemble des patients, 4% étaient à risque élevé d'ECV, qui aurait justifié un traitement préventif à l'aspirine. 38% des ECV sérieux sont survenus chez ces 4%, amenant chez eux le RR à 4,89. ($p < 0,01$), alors que pour les patients sans

indication d'aspirine, le RR était à 1,89.

Deux plus petites études non publiées avec rofécoxib vs nabumétone chez 2000 patients arthrosiques ne confirment pas le taux augmenté d'ECV noté dans VIGOR. **Les auteurs du JAMA** ont par ailleurs comparé l'incidence des IM chez les patients de CLASS et de VIGOR et chez ceux des groupes placebo de 5 grands essais randomisés de prévention primaire avec l'aspirine, réunis dans une méta-analyse regroupant 48540 patients. L'incidence annuelle d'IM dans le groupe placebo de la méta-analyse était de 0,52% et pour les patients des groupes coxib de 0,74 et 0,80%.

Quelles sont les limites de ces études ?

- Le nombre absolu d'ECV constaté dans VIGOR est faible. Bien que statistiquement significative, la différence peut être due au hasard⁵.

- La comparaison entre les incidences d'IM dans VIGOR et dans la méta-analyse des essais de prévention primaire a une valeur discutable, en tant qu'équivalent d'une comparaison "historique". Mais elle ne représente dans l'étude qu'un argument accessoire.

- La population de VIGOR était composée de patients atteints de PR, qui ont un plus grand risque d'IM⁵. Le naproxène utilisé dans VIGOR a un puissant effet antiagrégant qui peut aussi expliquer la différence.

- Dans l'étude CLASS, 20% des patients recevaient de l'aspirine, dont l'effet protecteur a pu jouer; et les AINS de cette étude sont moins antiagrégants que le naproxène.

Ainsi l'augmentation d'ECV constatée dans VIGOR avec le rofécoxib ne peut être retenue comme un argument formel en faveur d'un risque cardiovasculaire des coxibs. Ce risque ne peut cependant être rejeté et demande des essais complémentaires. De plus, en dehors des constatations de VIGOR, il faut rappeler quelques données. 1 - Sur le plan physiopathologique les coxibs, contrairement aux AINS non sélectifs, n'ont pas d'effet antiagrégant et peut-être une action prothrombotique. 2 - Les coxibs, comme les autres AINS, peuvent augmenter la TA, avec le risque CV que cela comporte⁶. 3 - Le rofécoxib a une influence négative sur la fonction rénale similaire à celle de l'indométacine chez les sujets fragiles⁶.

En pratique, chez les sujets à risque CV, le léger bénéfice digestif des coxibs doit être confronté à l'augmentation potentielle du risque CV. L'adjonction d'aspirine, si elle peut réduire le risque CV, annule le bénéfice digestif. Faut-il alors en revenir, chez les sujets à risque combiné, aux AINS avec gastroprotecteurs ?¹.

1- Boers M. NSAIDs and selective COX-2 inhibitors: competition between gastroprotection and cardioprotection. Lancet 2001;357:1222-3

2- Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA, 2001;286(8):954-9

3- 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.

4- 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.

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

6- Dubois B, Rorive G. Effets des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 sur la fonction rénale et l'équilibre hydro-électrolytique. Med Hyg 2001;59:1615-8

Mots-clé : AINS – Anti-COX – Effet secondaire - cardiovasculaire

Numéro 236 du 27 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>