

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

SCD UNIV.LIMOGES.



D 065 089503 3

ANNEE 2002

THESE N° *143/1*

COPRESCRIPTION COXIB / IPP :
UNE ENQUETE RETRO ET PROSPECTIVE

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 02 octobre 2002

PAR

Estelle PHELISSE
11.03.1974 à VICHY (Allier)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur BERTIN Philippe
M. le Professeur TREVES Richard
M. le Professeur SAUTEREAU Denis
Mme. le Docteur VERGNE-SALLE Pascale
M. le Docteur NOUAILLE Yves

- Président
- Juge
- Juge
- Juge
- Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2002

THESE N° 143.

COPRESCRIPTION COXIB / IPP :
UNE ENQUETE RETRO ET PROSPECTIVE

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 02 octobre 2002

PAR

Estelle PHELISSE
11.03.1974 à VICHY (Allier)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur BERTIN Philippe
M. le Professeur TREVES Richard
M. le Professeur SAUTEREAU Denis
Mme. le Docteur VERGNE-SALLE Pascale
M. le Docteur NOUAILLE Yves

- Président
- Juge
- Juge
- Juge
- Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le professeur COGNE Michel

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS :

*C.S. = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S.)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S.)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S.)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-paul (C.S.)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S.)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S.)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S.)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique Médicale
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S.)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S.)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S.)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S.)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S.)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S.)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S.)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S.)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S.)	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S.)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S.)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S.)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S.)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S.)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S.)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LEGER Jean-Marie	PSYCHIATRIE ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S.)	NEPHROLOGIE

LIENHARDT-ROUSSIE Anne
MABIT Christian
MARQUET Pierre
MAUBON Antoine
MELLONI Boris
MENIER Robert (C.S.)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S.)
MOULIES Dominique
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PHILIPPE Henri-Jean (C.S.)
PILLEGAND Bernard (C.S.)
PIVA Claude (C.S.)
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S.)
ROUSSEAU Jacques
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S.)
TREVES Richard (C.S.)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S.)
VALLAT Jean-Michel (C.S.)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S.)
VERGNENEGRE Alain
VIDAL Elisabeth (C.S.)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S.)
WEINBRECK Pierre (C.S.)

PEDIATRIE
ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE
RADIOLOGIE
PNEUMOLOGIE
PHYSIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

Monsieur le Professeur BERTIN Philippe
Docteur en Médecine
Docteur en Sciences
Rhumatologue des Hôpitaux
Thérapeutique

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de diriger et de
présider cette thèse, et je vous en remercie.
Merci également pour tout le savoir que vous m'avez apporté et la
confiance dont vous avez fait preuve à mon égard, lors de mon
passage en rhumatologie.

Monsieur le Professeur TREVES Richard
Professeur des Universités de Rhumatologie
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Vous m'avez fait l'honneur de juger ce travail, permettez-moi de vous en remercier.

Merci également pour votre érudition et les connaissances médicales que vous avez su nous transmettre tout au long de nos études.

Madame le Docteur VERGNE-SALLE Pascale
Docteur en Médecine
Rhumatologue des hôpitaux
Maître de conférences

Je te remercie infiniment d'avoir accepté de juger de
mon travail.

Merci au Professeur SAUTEREAU Denis et au Docteur
NOUAILLE Yves de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger de
ce travail.

A mes parents, ma sœur, mes grands-parents qui m'ont accompagnés tout au long de mes études et qui m'ont toujours soutenue.

Merci pour tout l'amour dont vous m'avez entourée.

Merci à toi, papa, qui m'a tant accompagné dans ce travail.
Merci pour ton aide précieuse.

A ma marraine

A mon neveu Julien

A Stéphane

A tous mes amis, avec une pensée particulière pour Sophie

Merci au Dr DELPEYROUX Christian pour ses connaissances Informatiques, sa patience et son aide dans ce travail.

PLAN

I – INTRODUCTION

II – INHIBITEURS SPECIFIQUES DE CYCLOOXYGENASES

A – DEFINITION

B – BIOCHIMIE

1 – Le métabolisme de l'Acide Arachidonique (A.A.)

2 – La voie des cyclooxygénases

a – Différence structurale entre COX₁ et COX₂

b – Des fonctions différentes

- isoenzyme COX₁
 - localisation
 - régulation
 - expression

- isoenzyme COX₂
 - localisation
 - régulation
 - expression
 - dans le rein
 - dans le SNC
 - dans l'utérus

C – PHARMACODYNAMIE : CONCEPT D'INHIBITION SELECTIVE DE COX₂

D – INDICATIONS – CONTRE-INDICATIONS

1 – CELECOXIB = CELEBREX ®

a – indications

b – contre-indications

2 – ROFECOXIB = VIOXX ®

a – indications

b – contre-indications

E – EFFICACITE

1 – Activité anti-inflammatoire et antalgique chez l'animal

2 – Efficacité dans l'arthrose

a – Célécoxib

- célécoxib versus placebo
- célécoxib versus autres AINS

b – Rofécoxib

3 – Efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde

a – Efficacité du célécoxib dans la PR en poussée

b – Efficacité du célécoxib dans le traitement au long cours de la PR

c – efficacité du rofécoxib dans la PR

F – TOLERANCE DIGESTIVE

- 1 – Lésions endoscopiques chez le sujet sain
- 2 – Lésions endoscopiques chez des patients souffrant de PR ou d'arthrose
 - a – Etude CLASS
 - b – Etude VIGOR
 - c – Autres études
- 3 – Effets indésirables gastro-intestinaux

G – TOLERANCE RENALE

- 1 – Etude chez le sujet sain
- 2 – Oedèmes et HTA

H – TOLERANCE CARDIO VASCULAIRE

- 1 – Effets sur la fonction plaquettaire
- 2 – Un effet prothrombotique
- 3 – En pratique

III – ENQUETE

A - PRESENTATION

B – RESULTATS

C – COMMENTAIRES – DISCUSSION

- Motif de prescription aiguë
- Motif de prescription chronique
- Coprescription
- Etude à échelon national
- Comparaison du coût journalier de traitement :
AINS / IPP et COXIB / IPP

IV – CONCLUSION

I - INTRODUCTION

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont parmi les médicaments les plus utilisés dans le monde, avec 5% de prescriptions et 25% des effets indésirables déclarés aux centres de pharmacovigilances, mais leurs bénéfices thérapeutiques sont limités par les effets secondaires, essentiellement sur le tube digestif (ulcères, perforations, hémorragies) et le rein (insuffisance rénale aiguë, HTA), mais aussi plus rarement cutanés (syndrome de Lyell), respiratoires (asthme, syndrome de Fernand-Widal), hépatiques, neurologiques ou cardio-vasculaires. Bien qu'en terme de fréquence les effets indésirables sévères soient rares, le volume de prescription en fait un véritable problème de santé publique. Des études épidémiologiques évaluent le risque lié à l'utilisation des AINS à 260 000 hospitalisations et 26 000 décès /an dans le monde (2000 décès/an en France) (74)

La majorité des décès est la conséquence d'hémorragies digestives. Tous les AINS sur le marché sont concernés. Même si des études cas/témoins font apparaître un moindre risque pour certains produits, leur interprétation est rendue délicate par le fait qu'elles ne tiennent qu'imparfaitement compte de la posologie administrée de l'utilisation concomitante d'autres médicaments y compris des AINS, délivrés sans ordonnance.

En fait sur la base de données épidémiologiques, aucun des produits sur le marché ne présente un rapport bénéfice/risque nettement supérieur à celui des autres membres de sa classe thérapeutique.

Jusqu'à récemment, cette conclusion était confortée par nos connaissances sur le mécanisme d'action des AINS, qui ne permettait pas de dissocier les effets anti-inflammatoires des effets indésirables digestifs et rénaux.

Les travaux de VANE en 1971 (95) démontraient clairement que les AINS ont en commun d'inhiber la production de prostaglandines en bloquant la cyclooxygénase.

Les prostaglandines sont non seulement des médiateurs importants de l'inflammation mais ont aussi diverses fonctions physiologiques : protection de la muqueuse digestive, maintien du débit sanguin rénal, régulation de l'hémostase pour ne citer que les plus importantes.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS permettant d'expliquer à la fois leurs effets thérapeutiques et la majorité de leurs effets indésirables.

Au début des années 1990, l'équipe du Dr Needleman met en évidence l'existence non pas d'une, mais de deux protéines portant l'activité enzymatique cyclooxygénase(79).

La découverte de deux iso enzymes de cyclooxygénases : une forme constitutionnelle COX 1 et une forme inductible COX 2, éclaire d'un nouveau jour la relation entre activité thérapeutique et effets indésirables des AINS (36) Ces nouvelles molécules, dont l'activité anti-inflammatoire et antalgique est identique aux AINS classiques et dotées d'une meilleure tolérance digestive vont-elles permettre une réelle réduction des effets indésirables potentiellement graves, et de surcroît un moindre coût financier, une réduction de prise médicamenteuse avec en effet une diminution de prescription d'IPP qui est quasi systématique avec les AINS classiques. Une enquête auprès de médecins généralistes de la région Limousin a essayé de mettre en évidence les causes et fréquences de co-prescription de protecteur gastrique avec ces molécules afin d'en tirer certaines conclusions.

Sommes-nous vraiment aux portes d'une révolution anti-inflammatoire ?

II – INHIBITEURS SPECIFIQUES DE CYCLOOXYGENASES

A – DEFINITION

Sur la base d'un large consensus, un agent anti COX₂ spécifique se définit par sa capacité, étudiée par la méthode de sang complet, d'inhiber l'expression de COX₂, sans inhiber l'expression de COX₁, et ce sur toute l'étendue des posologies thérapeutiquement requises.

Il n'inhibe donc pas COX₁, ne modifiant donc ni la production de thromboxane A₂ sérique, ni l'agrégation plaquettaire, ni le temps de saignement.

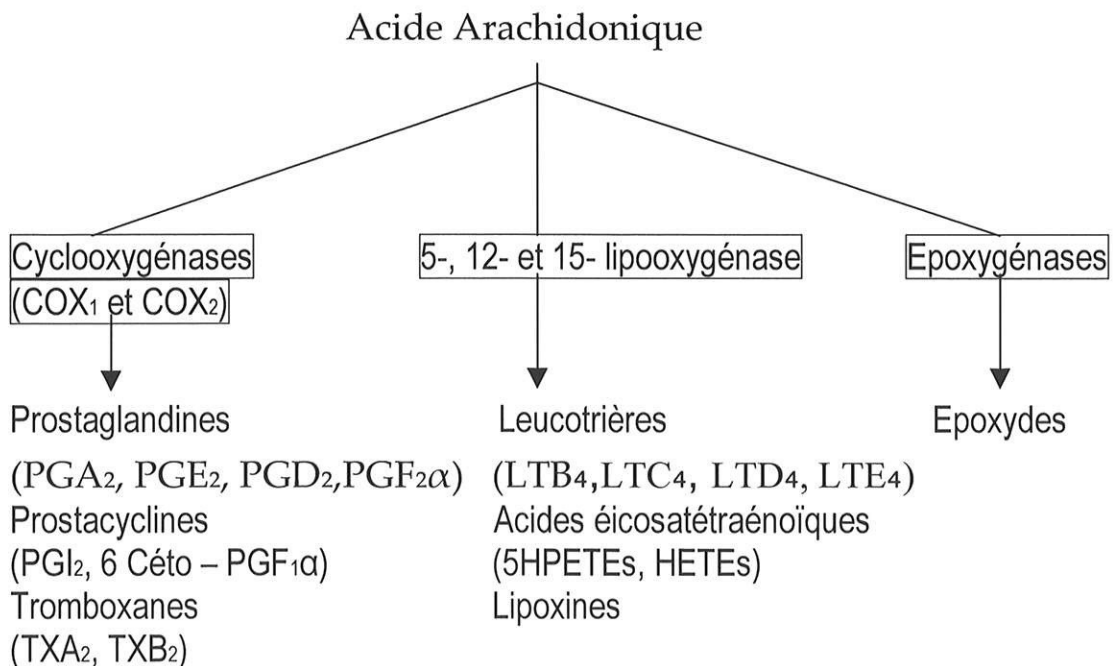
B – BIOCHIMIE

1 – Le métabolisme de l'acide arachidonique (A.A.)

L'A.A. est à l'origine de la formation de médiateurs lipidiques regroupés sous le terme d'écicosanoïdes.

L'A.A. et les éicosanoïdes sont impliqués à différentes étapes du processus inflammatoire. Ils constituent aussi de véritables messagers intracellulaires capables de réguler l'expression des gènes qui orchestrent les réponses immunes et inflammatoires dont ceux codant pour la phospholipase A₂ et la cyclooxygénase –2

Métabolisme de l'A.A.

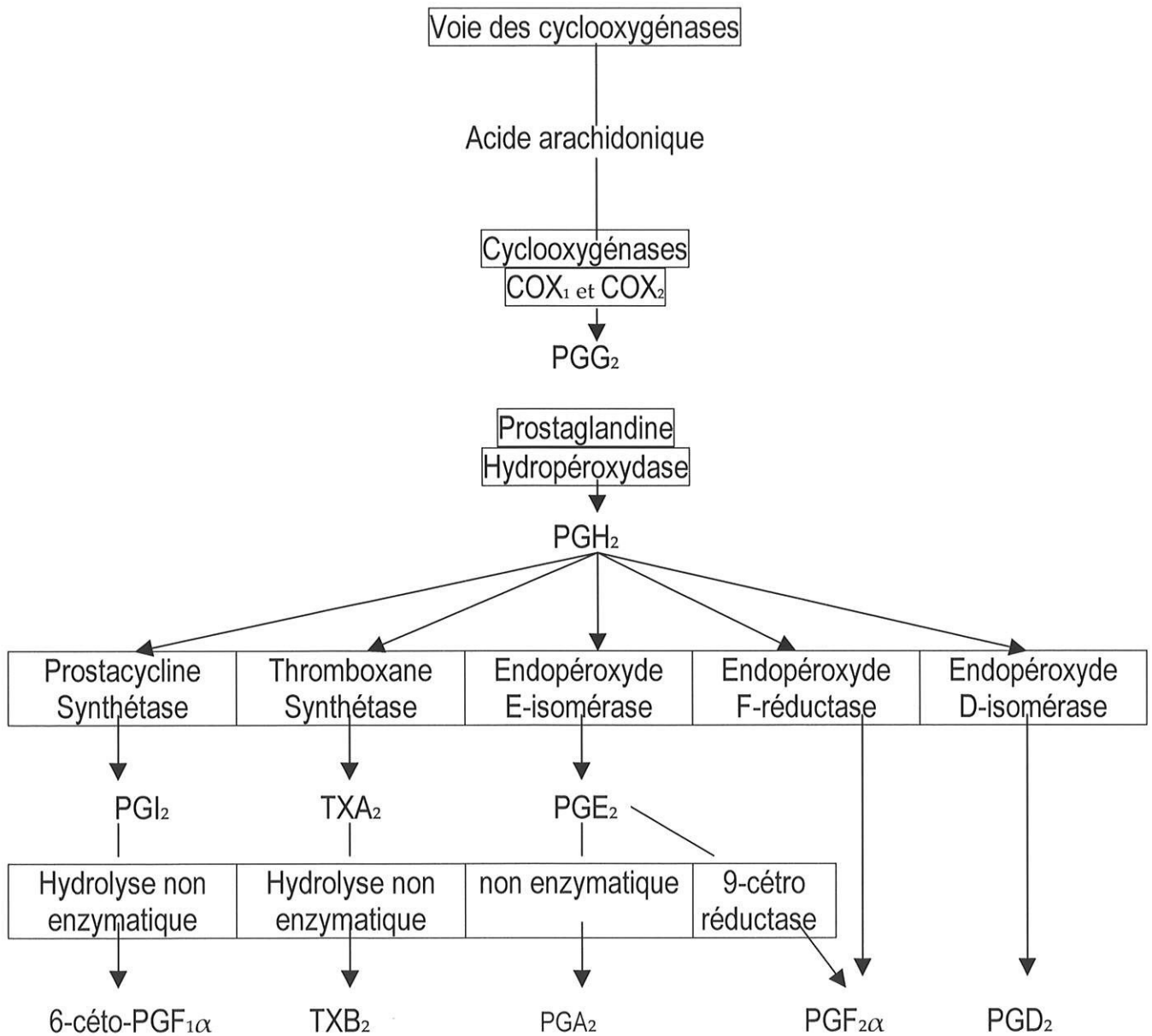


2 – La voie des cyclooxygénases

Libéré des lipides membranaires, l'A.A. peut être métabolisé en prostanoides par les cyclooxygénases (COX)

Les cyclooxygénases sont des enzymes homodimériques glycosylées localisées au niveau du réticulum endoplasmique et du noyau.

L'activité des COX résulte en une oxydation de l'A.A. en prostaglandine G₂.



a – Différence structurale entre COX₁ et COX₂

Il existe deux isoformes de cyclooxygénases :

- la cyclooxygénase – 1 (COX₁)

- la cyclooxygénase – 2 (COX₂)

Les deux cyclooxygénases ont une très grande similitude de structure, partageant une homologie de 60% en terme de séquence en acides aminés (44). Par rapport à la COX-1, la COX₂ possède une partie N – terminale plus courte mais contient une boîte de 18 acides aminés supplémentaires en position C – Terminale.

Les domaines catalytiques sont identiques pour les 2 isoformes (44).

Pour que le domaine de la COX₂ soit fonctionnel, il nécessite au préalable la lyse de la séquence des 18 acides aminés en position C – Terminale (78)

La conservation du site catalytique explique la sensibilité des 2 isoformes aux AINS, qui entrent directement en compétition avec l'A.A. et inhibent l'activité de la cyclooxygénase.

b - des fonctions différentes

- l'isoenzyme COX₁:

Son clonage a été réalisé en 1988 chez l'homme (68)

Cette protéine de 70 kDa est issue d'un seul gène, situé sur le chromosome 9.

- localisation : la plupart des tissus, en particulier la muqueuse gastrique, le rein, les vaisseaux, les plaquettes.

- Régulation : mode « constitutif », répondant avant tout aux besoins de la protection tissulaire et du maintien de l'homéostasie dans ces différents tissus. Cette isoenzyme COX₁ n'est pas inhibée par les glucocorticoïdes et son expression n'est guère accrue par les stimuli inflammatoires (33)

- Expression :

- PGI₂ (prostacycline) ; muqueuse gastrique, reins, vaisseaux
- PGE₂ (endopéroxyde) : muqueuse gastrique, reins
- thromboxane (TXB₂) : plaquettes. L'aspirine, à faible dose antiagrégante, est d'ailleurs le seul inhibiteur COX₁ spécifique.

- l'isoenzyme COX₂ :

Le clonage de la COX₂ chez l'homme date de 1992.

C'est également une protéine de 70 kDa, issue d'un seul gène situé sur le chromosome 1.

- localisation : monocyte-macrophage, synoviocyte, chondrocyte articulaire, le fibroblaste dermique, la cellule endothéliale, l'ostéoblaste, la cellule mésangiale rénale, la cellule épithéliale, le lymphocyte T, le polynucléaire, certains neurones, les cellules ovariennes de la granulosa et certaines cellules utérines. (50)

- régulation : mode « inductible » produisant la PGE₂ sous l'effet de stimuli pro inflammatoires (IL-1, TNF, IL-6) ou par des facteurs de croissance (TGF-β, EGF, PDGF, FGF). Cette induction est contrariée par les glucocorticoïdes. ()

- expression : (33) COX₂ est présente de façon constitutionnelle dans certains organes comme le cerveau, la prostate, le rein, les ovaires et l'utérus. Cette isoenzyme est peu exprimée dans les conditions basales. Son expression est par contre fortement induite par un stimulus inflammatoire.

- dans le rein :

les prostaglandines jouent un rôle important dans l'homéostasie du flux sanguin rénal.

Chez l'homme on a montré la présence de COX₂ dans les cellules de la macula densa, dans les vaisseaux rénaux et dans les cellules intersticielles, alors que la COX₁ se retrouve au niveau des canaux collecteurs et dans la branche ascendante de l'anse de Henlé (72)

La prise de coxibs chez des patients en déplétion sodée provoque une diminution de la filtration glomérulaire. (90)

COX₂ participe donc au développement rénal et intervient dans les régulations de volumes intravasculaires.

- dans le système nerveux central

les coxibs sont antipyrétiques, ce qui montre que l'isoenzyme intervient dans la réponse fébrile centrale.

C'est également un médiateur périphérique de la douleur.

- dans l'utérus

Les prostaglandines sont connues depuis longtemps comme un médiateur majeur de la contraction du myomètre utérin et du travail (73).

Les AINS classiques provoquent l'arrêt des contractions utérines mais également la fermeture prématurée du canal artériel (22).

Les prostaglandines interviennent également dans l'implantation de l'embryon dans la muqueuse utérine.

Il est maintenant bien démontré que ces différents processus physiologiques sont dépendants de la COX₂. (20)

Au niveau cardiovasculaire, on aboutit à une vasodilatation du fait de la production de prostaglandines₂ au niveau des cellules épithéliales où COX₂ est exprimée physiologiquement.

Il semblerait que COX₂ soit également impliquée dans d'autres pathologies comme le cancer du colon. (30)

C – PHARMACODYNAMIE : concept d'inhibition spécifique de COX

Les inhibiteurs sélectifs de COX₂ ont été identifiés en s'appuyant sur des tests in vitro.

Le rapport des CI 50 (concentration inhibant l'activité enzymatique de 50 %), est utilisé comme indice de sélectivité, un rapport COX-1/COX-2 élevé reflétant une grande sélectivité par la COX-2.

Malheureusement la valeur de ce rapport varie selon le modèle in vitro utilisé et les conditions expérimentales choisies (75)

Il est donc préférable d'utiliser des dosages à partir du sang total humain en dosant la production de thromboxane B pendant la coagulation et la synthèse de prostaglandine E₂ induite par les lipopolysaccharides: le taux de thromboxane B₂ reflète l'activité COX-2 plaquettaire et celui de prostaglandine E₂ celle de la COX-2 monocyttaire.

Les indices de sélectivité obtenus avec les différents produits étudiés dans le système du sang total in vitro, s'étagent de 0,05, pour certains AINS classiques à 50, pour certains inhibiteurs sélectifs de COX₂ avec différentes valeurs intermédiaires.

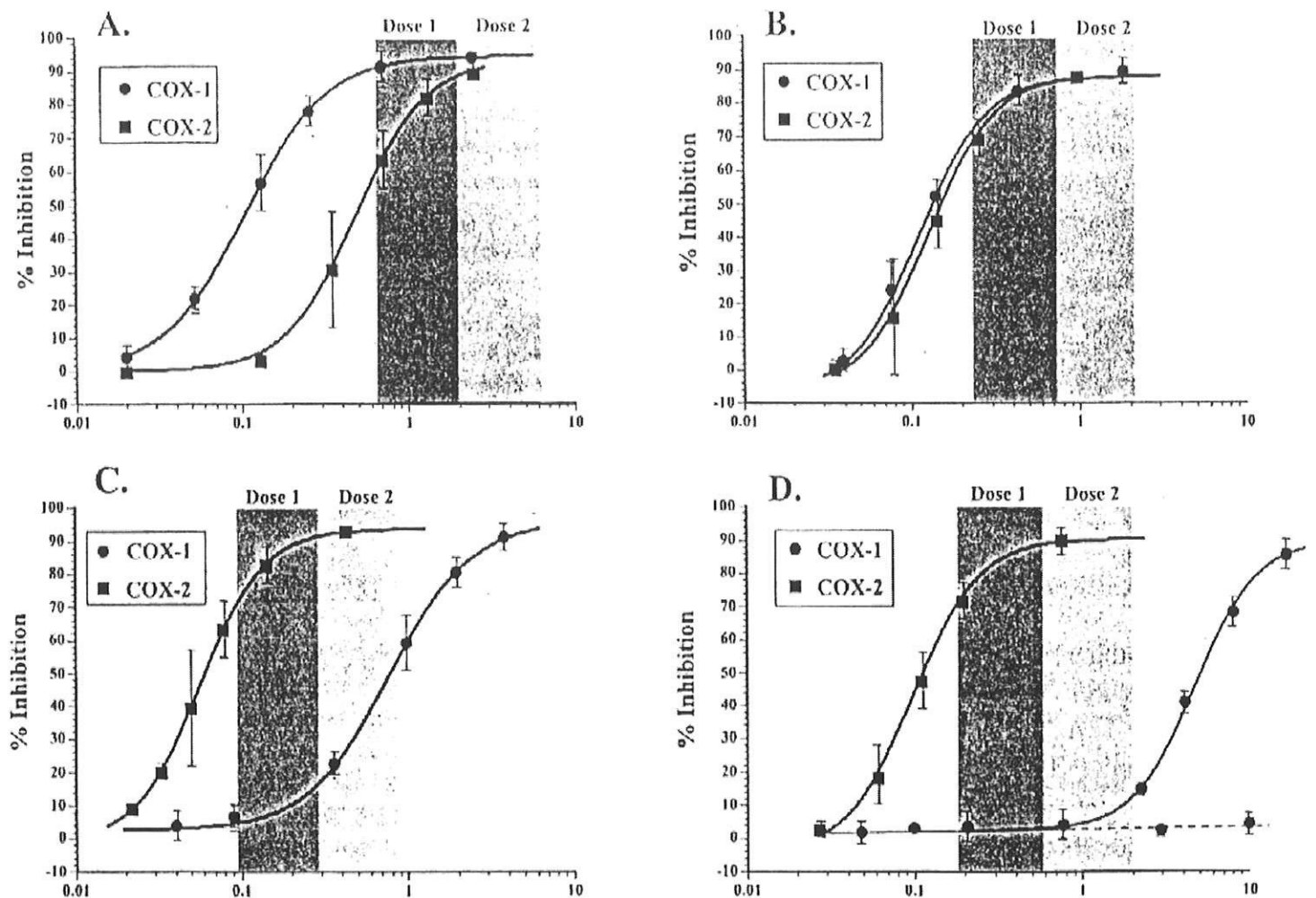


Fig. 2. Confrontation des concentrations sanguines *in vivo* et des courbes d'inhibition de COX-1 et de COX-2 *in vitro*, pour différents AINS. Les concentrations sanguines sont indiquées par les zones hachurées, pour deux posologies. (A) : certains AINS classiques sont plus actifs sur COX-1 que sur COX-2. Aux concentrations plasmatiques efficaces, ils inhibent toutefois les deux enzymes de façon sub-maximale. (B) : la plupart des AINS classiques inhibent COX-1 et COX-2 de façon comparable. (C) : certains produits actuellement sur le marché sont plus actifs vis-à-vis de COX-2 que de COX-1. Cette différence d'activité peut se traduire par une sélectivité *in vivo*, aux doses thérapeutiques les plus faibles (Dose 1), mais pas aux doses les plus élevées (Dose 2). (D) Pour certains produits en cours d'enregistrement, la sélectivité *in vitro* est suffisante pour se traduire également *in vivo*, aux différentes doses utilisées. Idéalement, un inhibiteur spécifique de COX-2 devrait être dépourvu d'activité sur COX-1 (courbe en pointillés).

Deux produits sur le marché actuellement répondent à ce concept d'inhibition spécifique de COX-2 : célécoxib (célebrex) et rofécoxib (Vioxx).

Le mécanisme moléculaire de cette inhibition sélective de COX-2 s'explique par la différence d'encombrement stérique due à un méthylène supplémentaire en position 523 dans COX-1 (isoleucine) par rapport à COX-2 (valine) au site actif de l'enzyme. (74)

D – INDICATIONS – CONTRE-INDICATIONS

1 – CELECOXIB = CELEBREX

a – indications

Soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde.

La posologie peut varier de 200 mg à 400 mg par jour en deux prises par voie orale.

Il existe des gélules à 100 mg et à 200 mg.

Il n'est pas indiqué chez l'enfant.

b – contre-indications

- grossesse et femmes en âge de procréer, en l'absence d'une contraception efficace,
- allaitement,
- hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients de ce produit,
- hypersensibilité connue aux sulfamides,
- ATCD d'asthme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, d'œdème de Quincke, d'urticaires ou d'autres réactions de type allergique déclenché par la prise d'acide acétylsalicylique ou d'anti-inflammatoire non stéroïdiens,
- ulcère peptique évolutif ou hémorragie gastro-intestinale,
- entérocolopathies inflammatoires,
- insuffisance cardiaque congestive sévère,
- insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25 g /l) ou score de CHILD-PUGH ≥ 10)
- patients ayant une clairance de la créatinine estimée < à 30 ml/min.

2 – ROFECOXIB = VIOXX

a – indications

Soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde.

La posologie peut varier de 12,5 mg à 25 mg par jour en une seule prise par voie orale.

Il n'est pas indiqué chez l'enfant.

b – contre-indications

- antécédent d'hypersensibilité à l'un des excipients ou du principe actif,
- ulcère gastro-duodéal évolutif ou saignement gastro-intestinal,
- insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh ≥ 7),
- clairance de la créatinine estimée < 30 ml par minute,
- ATCD d'asthme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, d'œdème de Quincke ou d'urticaire déclenché par la prise d'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- maladie inflammatoire de l'intestin,
- insuffisance cardiaque congestive sévère,

- grossesse
- allaitement.

E – EFFICACITE

1 – Activité anti-inflammatoire et antalgique chez l'animal

Les résultats pharmacologiques obtenus dans divers modèles animaux d'inflammation aiguë ou chronique montrent que les inhibiteurs sélectifs de COX-2 exercent une activité anti-inflammatoire comparable à celle des AINS non sélectifs

(38 ; 2)

De plus un inhibiteur sélectif de COX-1 s'est avéré être inactif sur un modèle d'inflammation et d'hyperalgie à la carragénine chez le rat. Ces résultats expérimentaux soutiennent l'hypothèse d'une intervention quasi exclusive de COX-2, du moins dans les modèles animaux utilisés (86 ; 53 ; 94))

Par ailleurs des résultats cliniques préliminaires démontrent pour le célécoxib et le rofécoxib, une efficacité comparable à celle des AINS classiques dans le traitement de l'arthrose et de la PR.

L'ensemble de ces données confirme l'intérêt thérapeutique d'une inhibition sélective de COX-2 dans le traitement des pathologies inflammatoires.

Les données sur le rôle de COX-2 dans la douleur sont plus équivoques que dans l'inflammation. Dans le modèle d'hyperalgie induite par la carragénine chez le rat, on note une sur expression de COX-2, au site inflammatoire et dans la moelle épinière. (48)

De même COX-2 paraît jouer un rôle prépondérant dans l'hyperalgie accompagnant l'arthrite à l'adjuvant de Freund chez le rat (49)

Il apparaît donc que les coxibs ont démontré leur efficacité antalgique et anti-inflammatoire dans les différents modèles expérimentaux animaux classiques.

2 – Efficacité dans l'arthrose

a – Célécoxib

CELECOXIB VERSUS PLACEBO

Une étude multicentrique prospective, randomisée, en double aveugle avec des groupes parallèles, conduite sur 71 sites aux USA et Canada, pendant 12 semaines sur un total de 1004 patients présentant une arthrose du genou a

montré que le célécoxib était significativement meilleur que le placebo et ce quelque soit le dosage (50 mg x 2 par jour ; 100 mg x 2 par jour ; 200 mg x 2 par jour).

L'évaluation est basée sur le score de WOMAC (douleur – raideur articulaire – impotence fonctionnelle).(101)

Une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, versus placebo incluant 1003 patients en poussée d'arthrose de genou a évalué l'efficacité du Célécoxib à différents dosages (50 mg x 2 par jour ; 100 mg x 2 par jour ; 200 mg x 2 par jour) par rapport au placebo.

Cette étude s'est poursuivie pendant 12 semaines et l'évaluation s'est faite sur l'EVA (échelle visuelle analogique) ainsi que le score de WOMAC.

Les résultats montrent que toutes les doses de Célécoxib ont prouvé leur efficacité supérieure par rapport au placebo même à 50 mg x 2 par jour. (9)

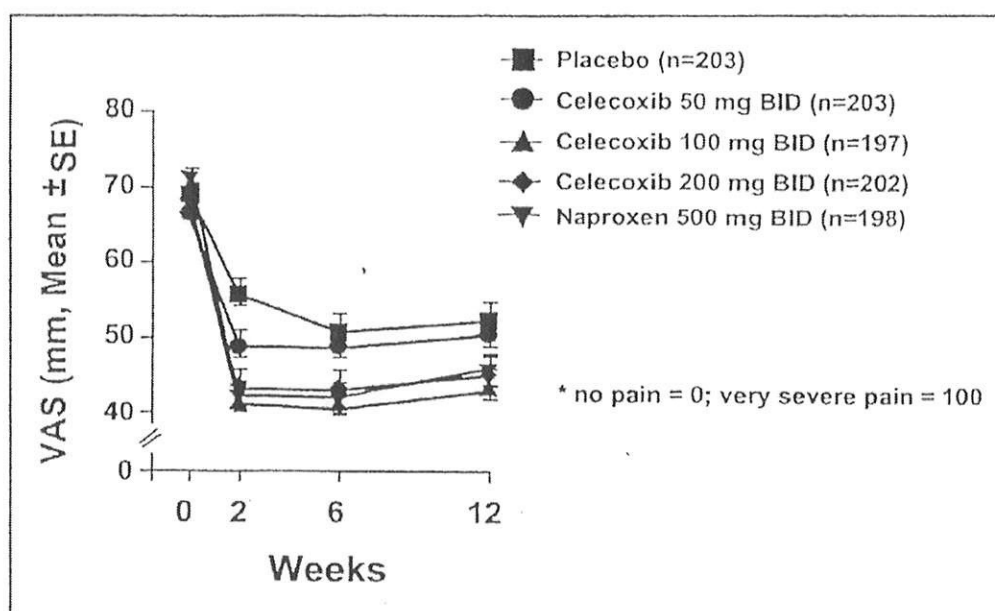


Figure 1. Mean (\pm SE) patient's assessment of pain (visual analog scale [VAS]) scores. Statistically significant ($P \leq 0.05$) effects were observed in patients in the 100- and 200-mg twice-daily (BID) celecoxib treatment groups and in naproxen-treated patients compared with placebo at 2, 6, and 12 weeks. For patients in the celecoxib 50-mg BID treatment group, significant efficacy compared with placebo was observed only at week 2. At all assessment times, the higher doses of celecoxib (100 and 200 mg BID) were similarly efficacious compared with naproxen, 500 mg BID. Celecoxib at doses of 100 and 200 mg BID and naproxen at the dose of 500 mg BID were statistically superior ($P \leq 0.05$) to celecoxib at the dose of 50 mg BID at all assessments.

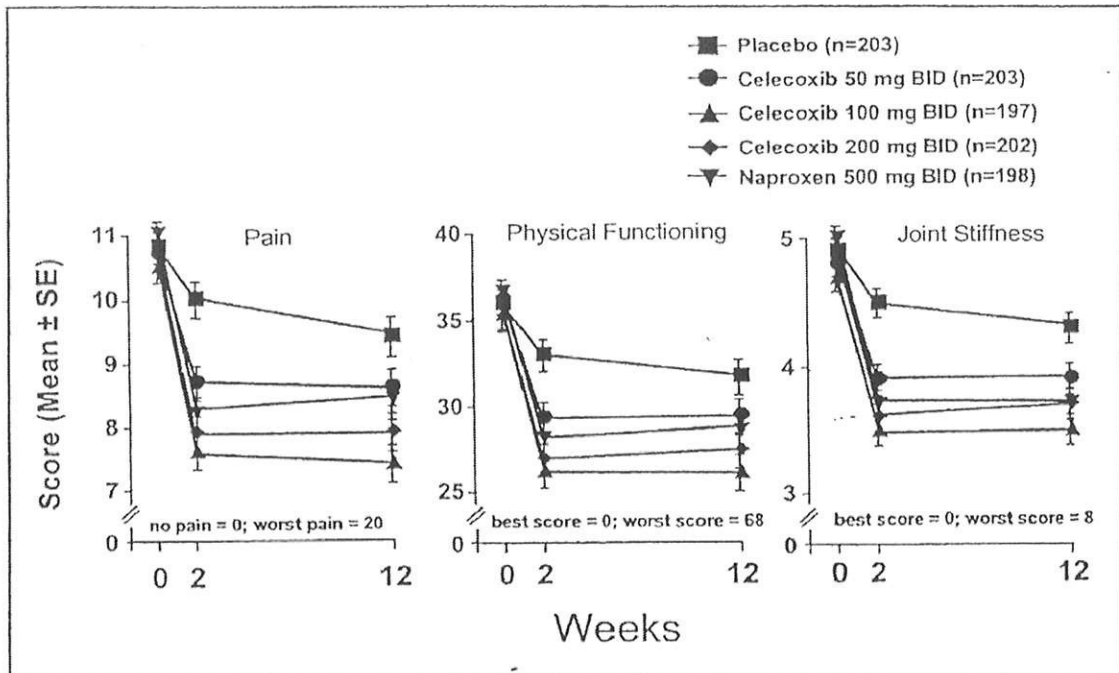


Figure 3. Mean (\pm SE) scores for Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) pain, physical functioning, and joint stiffness subscales. Statistically significant ($P \leq .05$) effects were observed in all celecoxib treatment groups and in naproxen-treated patients compared with placebo at 2 and 12 weeks. Celecoxib doses of 100 and 200 mg twice a day (BID) were similar in efficacy to naproxen, 500 mg BID, at all assessment times. Celecoxib, 100 mg BID, was associated with significantly greater improvements ($P \leq .05$) compared with the 50-mg BID dose at both assessment times. The 200-mg BID dose of celecoxib was statistically superior ($P \leq .05$) to the 50-mg BID dose in WOMAC pain subscale at both assessment times and at the 2-week assessment in the WOMAC physical function subscale. A significant ($P \leq .05$) difference between naproxen-treated patients and patients in the celecoxib 50-mg BID treatment group was detected only in the WOMAC pain subscale at the week 2 assessment.

Une autre étude a comparé l'efficacité et la tolérance du Célécoxib à 200 mg par jour en une prise et 200 mg par jour en deux prises chez 718 patients atteints d'arthrose du genou pendant 6 semaines, versus placebo.

Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes Célécoxib et donc une efficacité similaire dans les deux modes d'administration. (100)

CELECOXIB VERSUS AUTRES AINS

Une étude a comparé chez plus de 1000 malades présentant une arthrose du genou, le célécoxib aux doses de 100, 200 et 400 mg par jour au naproxène à la dose de 1000 mg par jour et au placebo pendant 12 semaines.

A partir de la deuxième semaine, le célécoxib aux doses de 200 et 400 mg par jour et le naproxène ont leur efficacité maximale significativement supérieure au placebo.

Le célécoxib a donné de meilleurs résultats que le naproxène à la dose de 1000 mg par jour sur la douleur et le score de WOMAC. (9)

Une autre étude a comparé, chez plus de 1000 patients suivis pendant 12 semaines, présentant une arthrose de hanche, le célécoxib aux doses de 100, 200, 400 mg par jour au naproxène à la dose de 1000 mg par jour et au placebo. (39)

Les trois groupes traités se sont montrés significativement supérieurs au groupe placebo. Le célécoxib aux doses de 200 et 400 mg par jour était comparable au naproxène.

Une étude clinique de 600 patients présentant une arthrose du genou a comparé l'efficacité du célécoxib 100 mg x 2 par jour, du diclofénac 50 mg x 3 par jour et du placebo, pendant 6 semaines. Les résultats n'ont montré aucune différence significative entre célécoxib et diclofénac et dès la deuxième semaine ces deux traitements étaient plus efficaces que le placebo. (65)

REF.	PATIENTS ARTHROSQUES		TRAITEMENTS		DUREE	RESULTATS
	Nombre	Localisation	Produit	Dose (mg/j)		
(22, 182, 295, 296)	1003	genou	célécoxib 200 400 naproxène placebo	100 200 400 1000	12 semaines	célécoxib 200 et 400 >* placebo naproxène 1000 >* placebo célécoxib 200 et 400 >* célécoxib 100 naproxène 1000 >* célécoxib 100 célécoxib 200 >* naproxène 1000 (WOMAC)
(93, 252)	1060	hanche	célécoxib 200 400 naproxène placebo	100 200 400 1000	12 semaines	célécoxib (toutes doses) >* placebo naproxène 1000 >* placebo célécoxib 200 et 400 #** naproxène 1000 célécoxib 200 et 400 >* célécoxib 100 naproxène 1000 >* célécoxib 100
(142)	600	genou	célécoxib diclofénac placebo	200 150	6 semaines	célécoxib 200 >* placebo diclofénac 150 >* placebo célécoxib 200 #** diclofénac 150

* > : efficacité supérieure - ** # : efficacité comparable

Tableau 1

Essais contrôlés du célécoxib

b – Rofécoxib = VIOXX

L'évaluation de l'efficacité de VIOXX, chez les patients souffrant d'arthrose a été réalisé par un programme de développement de six études cliniques.

La première étude était une étude de recherche de dose efficace de VIOXX versus placebo. (31) dans l'arthrose du genou : le rofécoxib s'est révélé supérieur au placebo, aux doses de 25 et 125 mg par jour pendant 6 semaines, avec amélioration de la douleur, de la raideur et de la fonction dès la première semaine et durant tout le long de l'étude.

Deux études ont comparé VIOXX à de fortes doses d'ibuprofène et à un placebo durant 6 semaines de traitement. (26) dans la gonarthrose et la coxarthrose en poussée douloureuse.

Les trois traitements étaient supérieurs au placebo sans différence significative entre eux.

Deux études ont comparé le rofécoxib, aux doses de 12,5 et 25 mg par jour, au diclofénac à la dose de 150 mg par jour chez des patients souffrant d'arthrose de la hanche ou du genou. (693 et 784 patients).

Le Rofécoxib s'est révélé comparable au diclofénac sur tous les critères d'efficacité : douleur articulaire, raideur, fonction dès le début du traitement et tout au long des 52 semaines de traitement. (1 ; 17)

Une autre étude, menée chez des patients âgés d'au moins 80 ans, atteints de coxarthrose ou de gonarthrose ont reçu pendant 6 semaines VIOXX 12.5 mg par jour (n = 118) ou 25 mg par jour (n = 56), nabumétone 1500 mg par jour ou placebo (n = 52) a démontré une efficacité clinique sur les symptômes de l'arthrose statistiquement supérieur au placebo ($p < 0.001$) (92)

Toutes ces études étaient en double aveugle, randomisées, avec des groupes parallèles contrôlés contre placebo et par ou traitement de référence comparateur.

L'évaluation était basée sur le score de WOMAC ainsi que sur l'échelle visuelle analogique.

3 – Efficacité dans la Polyarthrite Rhumatoïde

a – Efficacité du célécoxib dans la PR en poussée

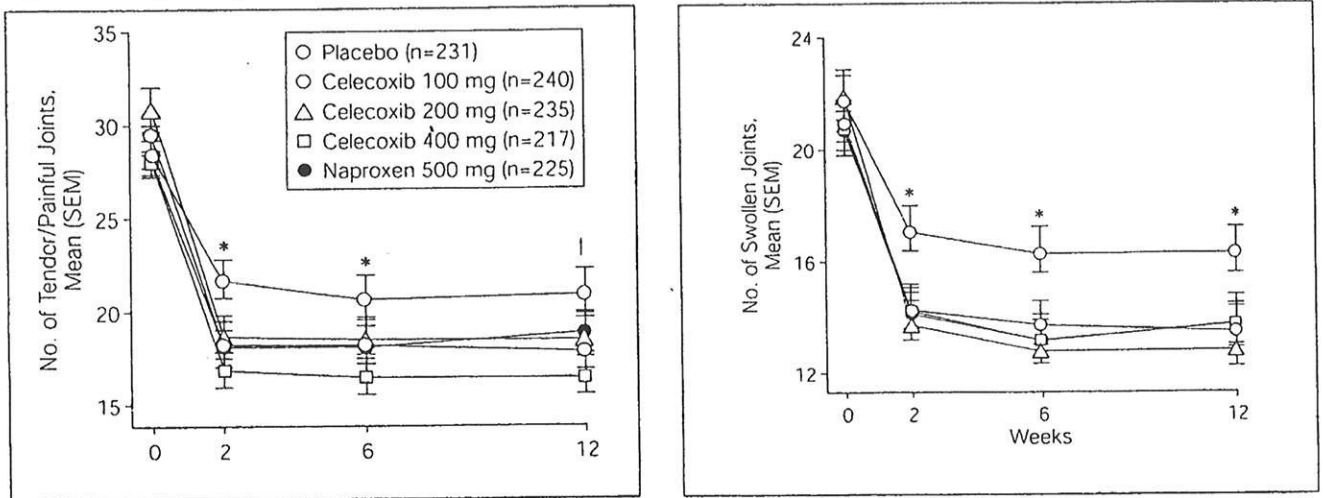
Une très importante étude Nord-Américaine a analysé l'efficacité du célécoxib au cours de la PR en poussée comparativement à un placebo et à un AINS de référence, le Naproxène (84).

Il s'agit d'une étude randomisée multicentrique, versus placebo, en double aveugle, d'une durée de 12 semaines avec évaluation endoscopique à la 2^e, 6^e et 12^e semaine, incluant 1149 patients qui recevaient célécoxib 100 mg x 2 par jour (n = 240) ou 200 mg x 2 par jour (n = 235) ou 400 mg x 2 par jour (n = 218) ou naproxène 500 mg x 2 par jour (n = 225) ou placebo (n = 231)

Les résultats montrent que quelque soit la quantité de célécoxib reçue ou de naproxène il y a eu une amélioration des symptômes de PR comparée au placebo.

L'action anti-inflammatoire et antalgique était évidente au bout de 2 semaines et s'est soutenue pendant les 12 semaines.

Figure 2. Changes in Signs and Symptoms of Rheumatoid Arthritis



Mean numbers of tender/painful joints (top panel) and swollen joints (bottom panel) at 2, 6 and 12 weeks. Statistically significant effects $P < .05$ vs placebo) were observed in all celecoxib-treatment groups at all assessment times, and in the naproxen group at all but 1 assessment time. Asterisk indicates $P < .05$ for all doses of celecoxib and naproxen vs placebo. Dagger indicates $P < .05$ for all doses of celecoxib vs placebo. Celecoxib and naproxen were both administered twice daily for all dosages. One patient was withdrawn from the celecoxib 400 mg group because of a protocol violation.

b – Efficacité du célécoxib dans le traitement au long cours de la PR

Une importante étude multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, incluant 655 patients présentant une PR évoluant depuis plus de 6 mois a comparé célécoxib à la dose de 200 mg x 2 par jour (n = 326) au diclofénac 75 mg x 2 par jour (n = 329) durant 24 semaines.

L'interprétation des résultats montre que le célécoxib a une efficacité anti inflammatoire et antalgique identique au diclofénac (32)

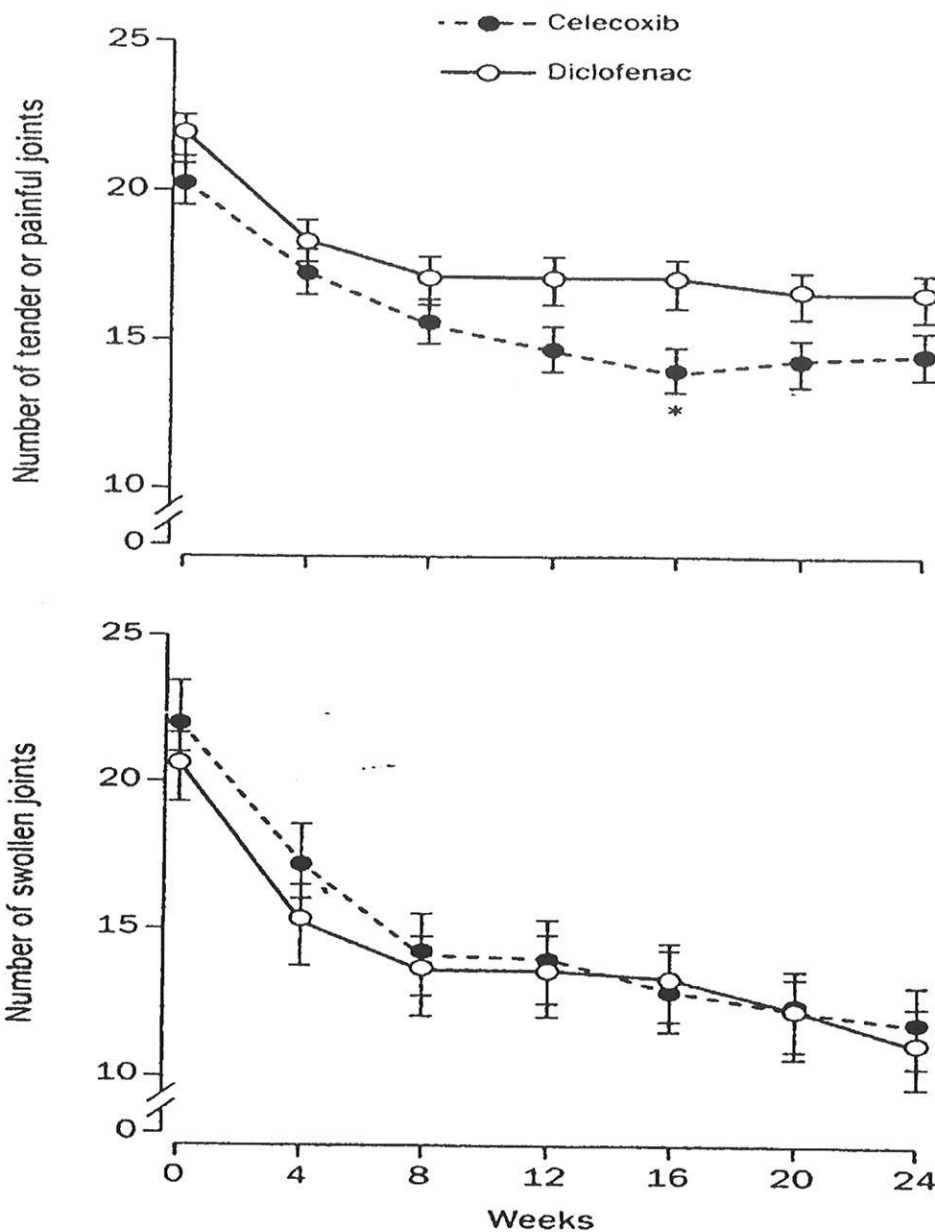


Figure 2: Mean (SE) number of tender or painful (upper) joints and swollen (lower) joints
 *p=0.012.

c – Efficacité du rofécoxib dans la PR

Une étude randomisée, en double aveugle, versus placebo, a comparé l'efficacité du rofécoxib 5mg par jour (n=158) ; rofécoxib 25 mg par jour (n=171) ; rofécoxib 50 mg par jour (n=161) et placebo (n=168) chez 658 patients souffrant de PR, âgés de plus de 18 ans. Cette étude s'est déroulée sur huit semaines, avec évaluation à 2, 4 et 8 semaines de traitement.

En fin d'étude, le nombre de malades répondeurs défini par les critères ACR 20%, est de 34,7 % dans le groupe placebo, 35,4 % dans le groupe 5 mg, 48,5 % dans le groupe 25 mg et 53,4 % dans le groupe 50 mg. (différence significative en faveur du traitement actif pour les groupes à 25 et 50 mg $p = 0,001$).

Rofécoxib est donc plus efficace que le placebo aux doses de 25 mg et 50 mg par jour sur les paramètres que sont l'EVA (échelle visuelle analogique) et le retentissement fonctionnel par HAQ (82)

Cette première étude a fait l'objet d'une extension à 44 semaines.

Les malades ayant reçu initialement le rofécoxib aux doses de 25 et 50 mg par jour ont poursuivi le même traitement.

Ceux qui étaient initialement sous placebo, ou à la dose de rofécoxib 5 mg par jour ont été randomisés pour recevoir soit 25 mg par jour de rofécoxib, soit 50 mg par jour de rofécoxib, soit 500 mg deux fois par jour de naproxène.

Après 44 semaines, on constate une efficacité globale quelque soit le traitement actif reçu (93).

L'efficacité du rofécoxib est donc supérieure au placebo et comparable au naproxène dans le traitement de la PR.

Les études in vitro, les études expérimentales chez l'animal et les essais cliniques chez l'homme ont démontré que l'inhibition de la COX2 était nécessaire et suffisante pour le traitement de la douleur articulaire. Actuellement le célécoxib et le rofécoxib ont tous les deux l' A.M.M. dans le traitement de l'arthrose et de la PR .

Aux USA , le rofécoxib est approuvé dans le traitement de la douleur aiguë.

Tous les essais thérapeutiques publiés et effectués dans ces indications ont montré que ces deux coxibs avaient la même efficacité que les différents AINS classiques utilisés comme comparateurs.

Nous reviendrons en deuxième partie sur les perspectives que peuvent nous apporter ces nouveaux produits dans l'avenir.

F – TOLERANCE DIGESTIVE .

Les différences les plus importantes entre COXIB et AINS classiques sont leurs effets sur les plaquettes et sur la muqueuse du tractus gastro intestinal supérieur.

Les AINS sont toxiques à tous les étages du tube digestif, de l'œsophage et du rectum. Ils sont toxiques par deux mécanismes principaux :

- Une toxicité directe par action des acides faibles qui s'accumulent au pôle basal de la cellule de surface gastrique et inhibent le métabolisme oxydatif des mitochondries.

-Une toxicité indirecte par inhibition de l'activité de la cyclooxygénase qui entraîne une diminution de la synthèse des prostaglandines et une diminution des mécanismes de défense tissulaire.

Dans la muqueuse normale, la synthèse de prostaglandines cytoprotectrices dépend principalement de l'activité de COX-1, ce qui laisse présager d'une meilleure tolérance digestive des inhibiteurs sélectifs de COX-2.

1 – Lésions endoscopiques chez le sujet sain.

Chez le sujet sain, un traitement par célécoxib 100 ou 200 mg deux fois par jour pendant 7 jours n'a pas provoqué de lésion ulcérée gastrique, alors que le naxoprène à la dose de 500 mg deux fois par jour entraînait l'apparition d'ulcères francs chez 19 % des sujets. (40)

Des sujets sains, (n= 170, âgés de 18 à 54 ans), ayant une muqueuse gastrique et duodénale normale à l'endoscopie, ont été randomisés pour recevoir du rofécoxib 250 mg une fois par jour (n = 51) soit 10 à 20 fois la dose recommandée, de l'ibuprofène 800 mg trois fois par jour (n = 51), de l'aspirine 650 mg quatre fois par jour (n = 17), ou un placebo (n = 51) au cours d'une étude de 7 jours en double insu et groupes parallèles.

Après 7 jours de traitement, l'incidence des érosions visibles à l'endoscopie a été significativement plus faible ($p < 0,001$) sous rofécoxib que sous ibuprofène ou aspirine. Il n'y a pas eu de différence significative entre le rofécoxib et le placebo sur l'incidence des érosions gastroduodénales. (61)

2 – Lésions endoscopiques chez des patients souffrant de PR ou d'arthrose.

a – Etude CLASS

Il s'agit d'une grande étude randomisée, en double aveugle réalisée sur plus de 350 sites cliniques aux USA et au Canada .

8 059 patients ont été inclus, âgés de plus de 18 ans et souffrant de PR ou d'arthrose.

57 % des patients ont reçu le traitement pendant 6 mois.

Les différents groupes de patients recevaient du célécoxib 400 mg deux fois par jour, ou ibuprofène 800 mg trois fois par jour ou du diclofénac 75 mg deux fois par jour. 20 % des patients ont été autorisés à prendre de l'aspirine \leq 325 mg par jour.

RESULTATS :

SANS ASPIRINE :

- incidence du taux annuel d'ulcère gastroduodéal seul
- 0,76 % célécoxib versus 1,45 % autres AINS
 - P = 0,09
- incidence du taux annuel d'ulcères plus complications
- 2,08 % célécoxib versus 3,54 % autres AINS
 - P = 0,02

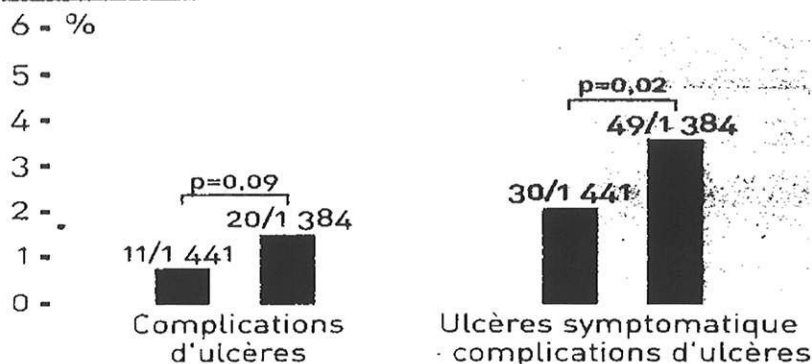
AVEC ASPIRINE :

- incidence du taux annuel d'ulcère gastroduodéal seul
- 2,01 % célécoxib versus 2,12 % autres AINS
 - P = 0,92
- incidence du taux annuel d'ulcère plus complication
- 4,7 % célécoxib versus 6,0 % autres AINS
 - P = 0,49

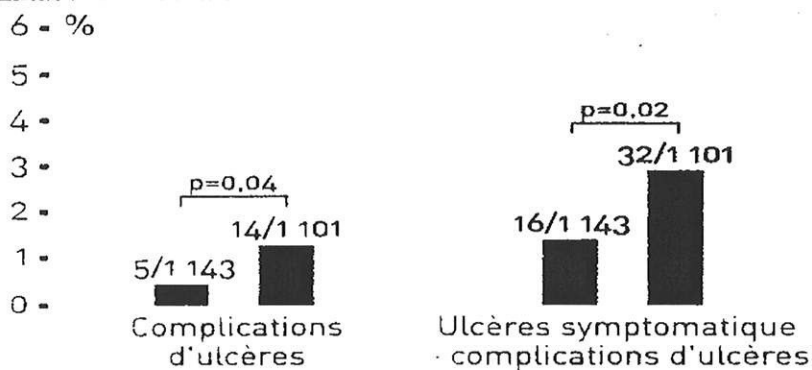
(85)

TABLEAU : incidence annualisée des complications d'ulcères seules et avec ulcères gastroduodénaux symptomatiques.

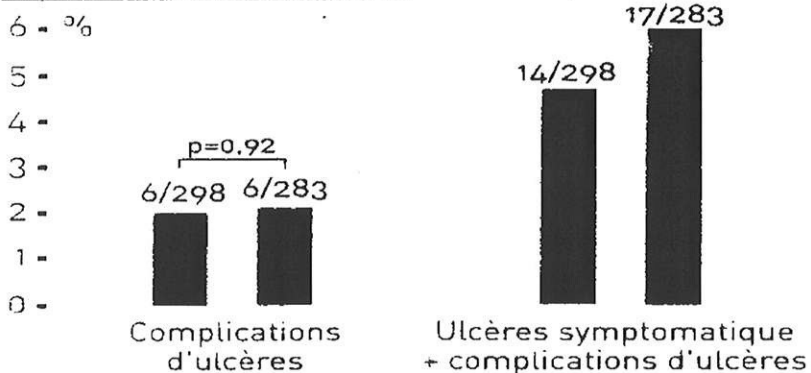
TOUS PATIENTS.



PATIENTS NE PRENANT PAS D'ASPIRINE



PATIENTS PRENANT DE L'ASPIRINE



■ célecoxib
■ AINS

En conclusion, dans cette étude où les doses de célécoxib sont supérieures à celles recommandées dans la pratique courante, il existe une incidence moindre d'effets secondaires gastroduodénaux, grave ou moins grave, comparée aux AINS à doses standards à 6 mois.

Il est également à noter qu'il existe encore moins d'effets secondaires gastrointestinaux parmi les patients ne prenant pas d'aspirine, et que ce taux est identique à la population générale ne prenant ni AINS, ni aspirine.

Pourtant cette étude CLASS est vivement critiquée et fait l'objet d'une polémique suite à l'édito du BMJ du 1^{er} juin 2002 suivi de l'article publié, dans le " Monde " le 20 juin 2002. (5 ; 63)

Selon la revue britannique, les auteurs de l'étude ont uniquement communiqué les résultats obtenus au bout de 6 mois, qui sont favorables au Célébrex, mais ont omis de rendre publics ceux obtenus après un an de traitement, qui ne démontrent aucun avantage pour les patients.

La FDA (Food and Drug Administration) a par conséquent interdit au laboratoire le droit de vanter les effets secondaires plus faible du Célébrex.

La Direction Générale de la Santé, la Direction de la Sécurité Sociale et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de santé ont saisi la Commission de Transparence, le 19 juin 2002, pour demander le réexamen du dossier Célébrex.

Une relecture des résultats de l'étude CLASS est en cours ...

b –Etude VIGOR

Il s'agit d'une grande étude randomisée, en double aveugle, ayant inclus 8 076 patients, âgés d'au moins 50 ans et souffrant de PR .

Dans cette étude la prise d'aspirine était interdite.

Chaque groupe a reçu soit 50 mg de rofécoxib par jour, soit 500 mg deux fois par jour de naproxène pendant une durée de 9 mois.

RESULTATS :

- 2,1 % sous rofécoxib ont eu un effet gastroduodéal secondaire
- 4,5 % pour le naproxène
 - P < 0,001

- complications graves = hémorragie - saignement-obstruction

- 0,6 % sous rofécoxib
- 1,4 % sous naproxène
- $p < 0,005$

CONCLUSION :

Rofécoxib utilisé dans la PR à des doses deux fois plus élevées que celles recommandées, montre qu'il existe moins d'effets gastrointestinaux secondaires qu'avec le naproxène. (14)

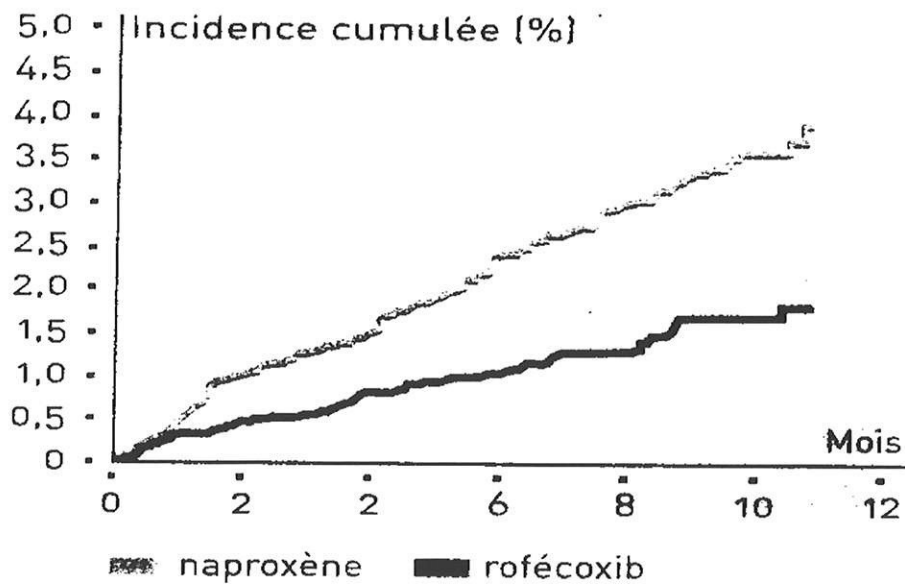


Figure 3

**Incidence cumulée de perforations
ou obstructions, ulcères symptomatiques
ou saignements ⁽³⁰⁾**

COMMENTAIRES :

Ces deux grandes études portant sur plusieurs milliers de malades ont montré que les coxibs entraînaient un taux significativement plus bas d'accidents digestifs graves.

Dans l'étude CLASS, les résultats ne deviennent très significatifs que lorsqu'on ne considère que les patients qui prennent du célécoxib sans aspirine à faible dose.

En effet la prise concomitante d'aspirine à faible dose, est associée à une augmentation du risque de complication ulcéreuse sévère.

Que ce soit avec le rofécoxib ou le célécoxib, les résultats démontrent une diminution du risque de complications digestives graves et d'ulcères symptomatiques de plus de 50 % par rapport à des AINS classiques.

c- Autres études

Une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle, versus placebo, ayant inclus 1 149 patients de 18 ans et plus, souffrant de PR et recevant célécoxib 100 mg deux fois par jour (n = 240) ; célécoxib 200 mg deux fois par jour (n = 235) ; célécoxib 400 mg deux fois par jour (n = 218) ; naproxène 500 mg deux fois par jour (n = 225) ; ou placebo (n = 231) pendant une durée de 12 semaines a montré que l'incidence des lésions endoscopiques était de :

- 4 % dans le groupe placebo
- 6 % dans le groupe célécoxib 100 mg deux fois par jour
- 4 % dans le groupe célécoxib 200 mg deux fois par jour
- 6 % dans le groupe célécoxib 400 mg deux fois par jour
- 26 % dans le groupe naproxène,

Et donc un $p < 0,001$.

Tous les dosages de célécoxib ont été efficaces dans la réduction des symptômes de PR et n'ont pas affecté l'activité COX-1 de la muqueuse gastrique comme en témoigne la diminution de l'incidence des ulcères en endoscopie comparé au naproxène (84).

Une autre étude randomisée, multicentrique ; en double aveugle a comparé l'efficacité et la tolérance, à long terme du célécoxib 200 mg deux fois par jour et du diclofénac 75 mg deux fois par jour. Les patients souffraient de PR active depuis plus de 6 mois.

Sur 655 patients au départ, 430 ont subi une endoscopie : célécoxib n = 212 et diclofénac n = 218.

Les deux traitements ont montré une équivalence thérapeutique antalgique et anti-inflammatoire mais l'endoscopie a révélé 15 % d'ulcères dans le groupe

diclofénac contre 8 % dans le groupe célécoxib. On retrouve ici encore un $p < 0,001$.

Cette étude retrouve également trois fois plus d'effets secondaires indésirables gastro-intestinaux dans le groupe diclofénac (16 % versus 6 % pour le célécoxib = $p < 0,001$)

Le célécoxib a donc une efficacité et une antalgie identique au diclofénac avec une fréquence moindre des ulcérations ou effets secondaires gastro-intestinaux (32)

Deux études endoscopiques en groupes parallèles randomisées en double aveugle, contrôlées contre traitement de référence et placebo pendant 6 mois, ont inclus 1516 patients de 50 ans au moins et souffrant d'arthrose, sans ulcère œsophagien ou gastroduodéal au début de l'étude.

Les différents groupes ont reçu rofécoxib 25 mg par jour ($n = 373$) ou rofécoxib 50 mg par jour ($n = 360$) ou ibuprofène 2 400 mg par jour ($n = 354$) ou placebo ($n = 340$).

L'incidence des ulcères gastroduodénaux détectés à l'endoscopie est :
à 12 semaines de :

- 7,3 % dans le groupe placebo
- 4,7 % dans le groupe rofécoxib 25 mg par jour
- 8,1 % dans le groupe rofécoxib 50 mg par jour
- 28,5 % dans le groupe ibuprofène 2 400 mg par jour.

à 24 semaines de :

pas de résultat pour le type placebo dont le traitement a été interrompu après 16 semaines de traitement selon le protocole :

- 9,7 % dans le groupe rofécoxib 25 mg par jour
- 13,5 % dans le groupe rofécoxib 50 mg par jour
- 46,4 % dans le groupe ibuprofène 2 400 mg par jour

L'incidence cumulée des ulcères gastroduodénaux détectés à l'endoscopie a été similaire à celle sous placebo et significativement inférieure à celle sous ibuprofène ($p < 0,001$) (47 ; 59)

3 – Effets indésirables gastro-intestinaux

Cinq études randomisées, en double aveugle, groupes parallèles versus placebo, chez des patients souffrant de PR ou d'arthrose ayant reçu naproxène

500 mg x 2 par jour (n = 1099) ; placebo (n = 1136) ; célécoxib 50 mg x 2 par jour (n = 690) ; célécoxib 100 mg x 2 par jour (n = 1131) ; célécoxib 200 mg x 2 par jour (n = 1125) ; célécoxib 400 mg x 2 par jour (n = 434), ont cherché à mesurer l'incidence de survenue d'effets secondaires gastro-intestinaux de type douleur abdominale modérée à sévère, dyspepsie, nausée.

Les résultats retrouvent :

	Douleur abdominale Modérée à sévère	Dyspepsie	Nausée
PLACEBO	8.5 %	6,5 %	10,8 %
NAPROXENE 500 mg x 2	12.0 %	9,9 %	14.0 %
CELECOXIB 50 mg x 2	7,1 %	5.0 %	9,2 %
CELECOXIB 100 mg x 2	7,8 %	6.0 %	9,5 %
CELECOXIB 200 mg x 2	8,1 %	6,4 %	9,9 %
CELECOXIB 400 mg x 2	6.0 %	3,6 %	8,4 %

En conclusion, il existe une meilleure tolérance du célécoxib versus naproxène même à des doses supratherapeutiques et il n'existe quasiment pas de différence avec le placebo. (8)

Une étude clinique conduite chez 600 patients souffrant d'arthrose du genou ont reçu célécoxib 100 mg x 2 par jour (n = 201) diclofénac 50 mg x 3 par jour (n = 199) ou placebo (n = 200) pendant 6 semaines.

Il s'agit d'une étude multicentrique, en double aveugle, versus placebo qui cherche à mettre en évidence la tolérance du célécoxib.

Incidence des effets secondaires gastro-intestinaux :

	Douleur abdominale	dyspepsie	nausée
PLACEBO	4 %	6 %	3 %
CELECOXIB 100 mg x 2	4 %	6 %	2 %
DICLOFENAC 50 mg x 3	7%	8 %	4 %

L'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux est plus élevée sous diclofénac que sous celecoxib et placebo.

Il n'existe quasiment pas de différence significative entre célécoxib et placebo (65).

Chez le volontaire sain, l'administration courte de coxib entraîne un taux d'ulcère gastrique ou duodéal similaire à celui du placebo et bien inférieur à celui d'un AINS classique ou à l'aspirine.

Chez les patients souffrant d'arthrose ou de PR, l'incidence des complications digestives graves est significativement diminuée lors de la prise de coxib. Il n'existe par contre plus de bénéfice significatif lorsqu'il y a une prise d'aspirine concomitante.

Les effets indésirables tels que douleur abdominale, nausée, dyspepsie sont moins fréquents sous coxib.

Si les inhibiteurs sélectifs de COX-2 semblent présenter une meilleure tolérance digestive que les AINS classiques dans les études réalisées ce jour, il faut souligner le peu de données chez des patients à risque majoré (patient ayant un ulcère gastroduodéal évolutif ou ayant des ATCD récents d'ulcères). Même si des études endoscopiques avec le rofécoxib et le célécoxib ont inclus des patients à risque majoré, et tendent à démontrer une meilleure tolérance digestive de ces produits par rapport aux AINS classiques, mais nous manquons encore de recul, la prudence s'impose donc et de nouvelles études semblent nécessaires.

G – TOLERANCE RENALE

Alors que l'implication des prostaglandines dans la fonction rénale normale est minime, une situation d'hypoperfusion induit une synthèse accrue de prostaglandines qui jouent alors un rôle majeur dans le maintien de la filtration glomérulaire. (6)

Ce rôle est à rattacher essentiellement à un effet vasodilatateur des PG impliquées (en particulier PGE₂) ainsi qu'une action sur la production de rénine et le transport hydrosodé. Les 2 isoenzymes COX-1 et COX-2 sont exprimées de façon constitutionnelle dans le tissu rénal chez l'homme comme chez l'animal avec cependant une distribution différente entre les espèces.

Des travaux récents ont montré que la COX-2 pouvait jouer un rôle bénéfique dans l'homéostasie rénale et notamment dans le contrôle de la libération de rénine. (72)

1 – Etudes chez le sujet sain

Une étude randomisée, en simple aveugle, ayant inclus 29 sujets âgés a comparé les effets du célécoxib et du naproxène sur la fonction rénale.

Dès le 6^{ème} jour, on constate une diminution de la filtration glomérulaire = moins 7,53 ml/min pour 1,73 m² sous naproxène contre moins 1,11 ml/min pour 1,73 m² sous célécoxib ($p < 0,004$)

Il existe également une diminution de l'excrétion urinaire de la PGE₂ et du métabolite 6 – kéto – prostaglandine F_{1α}, ainsi qu'une diminution significative mais transitoire de la natriurèse.

Ces résultats sont en faveur de l'absence d'effet significatif sur les fonctions hémodynamiques rénales (98)

Une autre étude randomisée, en double aveugle a essayé de déterminer si l'inhibiteur de COX-₂, le rofécoxib, affectait la fonction rénale du sujet sain âgé ayant reçu un régime peu salé.

Cette étude a inclus 75 patients entre 60 et 80 ans qui ont reçu soit rofécoxib, soit indométacin, soit placebo.

On retrouve une diminution de la natriurèse et de la filtration glomérulaire dans les groupes rofécoxib et indométacine par rapport au placebo. (90)

Une autre étude a été réalisée chez 5 volontaires sains, qui avait reçu un régime peu salé, à qui on a donné :

- 400 mg célécoxib en une prise, seule
- 400 mg célécoxib + 150 mg IBESARTAN (antagoniste de l'angiotensine II)

Des mesures du taux de filtration glomérulaire, du flux plasmatique rénal, d'excrétion urinaire des électrolytes et de l'activité Rénine plasmatique ont été réalisées.

Résultats : L'activité rénine plasmatique était élevée avant l'administration des médicaments, indiquant une légère déplétion salée, elle a été abaissée de 65 % après la prise de célécoxib seul mais seulement de 25 % après la prise combinée de célécoxib et d'ibersartan.

Le taux de filtration glomérulaire ainsi que l'excrétion urinaire des électrolytes n'a pas été affecté dans les 2 cas.

Par contre, le flux plasmatique rénal a été augmenté de 28 %, 80 mn après l'administration simultanée des deux médicaments, mais pas après administration du célécoxib seul.

Ces données confirment la corrélation des COX-₂ et des antagonistes de l'angiotensine II dans le contrôle de la libération de rénine. (58)

2 – Oedèmes et HTA

Dans l'étude CLASS, étude où le célécoxib a été utilisé à des posologies élevées (800 mg/j) et comparé au diclofénac 75 mg deux fois par jour et ibuprofène 800 mg x 3/j, on retrouve les résultats suivants :

	Groupe CELECOXIB (n = 3987)	Groupe AINS (n = 3981)
Œdème périphérique	2,8 %	3,5 %
HTA	1,7 %	2,3 %
Augmentation de la créatininémie	0,7 %	1,2 %

Il existe donc une fréquence significativement inférieure d'augmentation de la tension artérielle, de la créatininémie et des œdèmes périphériques sous célécoxib, à des doses suprathérapeutiques, versus AINS classiques (ibuprofène, diclofénac) (85)

Dans le travail de B. DANIELS (25) la fréquence des œdèmes dans le groupe placebo est de 1,1 % contre 3,6 % chez des sujets traités par 12,5 mg/j de rofécoxib, 3,8 % chez ceux traités par 25 mg, 3,8 % chez ceux traités par 800 mg 3x par jour d'ibuprofène et 3,4 % chez des patients traités par diclofénac 50 mg x 3/j.

Il s'agirait volontiers d'œdèmes ayant une résolution spontanée même lors de la poursuite du rofécoxib. Ces œdèmes ne sont pas associés à une prise de poids ou de la pression sanguine.

Plusieurs études randomisées, portant sur plus de 13 000 patients, d'une durée de 12 semaines ont comparé les effets secondaires rénaux d'AINS classiques (naproxène, ibuprofène, diclofénac), du célécoxib à différents dosages, et du placebo.

	PLACEBO	CELECOXIB	AINS
OEDEME GENERALISE	0 %	0,1 %	0,5 %
OEDEME PERIPHERIQUE	1,1 %	2,1 %	2,1 %
HTA	0,3 %	0,8 %	0,7 %
AGGRAVATION DE L'HTA	0,4 %	0,6 %	0,3 %

Il est à noter que les œdèmes périphériques ne sont pas associés à une prise de poids ou de la pression sanguine. Dans ces études, il n'a pas été mis en

évidence d'interaction entre célécoxib et inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bloquant inhibiteurs calciques, et diurétiques. (99)

Une autre étude de 6 semaines, randomisée, réalisée avec des groupes parallèles et en double aveugle, chez des patients arthrosiques, âgés de plus de 65 ans et prenant des traitements antihypertenseurs a comparé le célécoxib 200 mg/j au rofécoxib 25 mg/j.

Résultats :

	Célécoxib n= 411	Rofécoxib n= 399	p
OEDEMES	4,9 %	9,5 %	0,014
PRESSION SYSTOLIQUE	11 %	17 %	0,032
PRESSION DIASTOLIQUE	1,5 %	2,3 %	0,44

On constate donc moins d'œdèmes et de variations de TA avec célécoxib. (97)
Il n'existe pas actuellement d'éléments suggérant une meilleure tolérance rénale des coxibs en comparaison aux AINS classiques.

Par ailleurs, à l'heure actuelle, le célécoxib et le rofécoxib n'ont pas été incriminés dans la survenue d'une insuffisance rénale aiguë oligoanurique, de syndromes néphrotiques, de néphrites interstitielles ou de nécroses papillaires, complication que l'on retrouve avec les AINS classiques.

Les études ayant comparé le célécoxib et le rofécoxib ont abouti à des résultats contradictoires, ce qui pourrait être en relation avec les promoteurs des études.
De nouvelles recherches semblent nécessaires.

H – TOLERANCE CARDIO VASCULAIRE

1 – Effets sur la fonction plaquettaire

Une étude en double aveugle, randomisée, versus placebo sur 10 jours a été réalisée chez 24 adultes sains pour comparer les effets sur la fonction plaquettaire de doses élevées et suprathérapeutiques de célécoxib (600 mg x 2/j) à des doses normales de naproxène (500 mg x 2/j) (62)

Résultats :

- réponse à l'acide arachidonique :

Il n'existe pas d'interaction avec le placebo ou le célécoxib par contre on observe une diminution de l'agrégation plaquettaire sous naproxène.

- réponse au collagène :

Célécoxib et placebo n'ont pas d'effet sur l'agrégation plaquettaire alors que le naproxène entraîne une légère diminution de l'agrégation plaquettaire.

- temps de saignement :

Il est augmenté avec le naproxène alors qu'il reste identique pendant les 10 jours avec le célécoxib ou le placebo.

Le célécoxib à des doses supratherapeutiques n'entraîne pas d'effet sur l'agrégation plaquettaire.

Les coxibs n'entraînent donc pas d'inhibition de la COX-1.

2 – Un effet prothrombotique ?

En diminuant la vasodilatation et la production de prostacyclines antiagrégantes, les inhibiteurs de COX-2 pourraient conduire à l'augmentation de l'activité thrombotique. Cette réflexion est née des résultats issus des études CLASS (célécoxib) et VIGOR (rofécoxib) (71)

Dans l'étude VIGOR, le risque relatif de faire une complication thrombotique cardiovasculaire (IDM, angor, thrombus, arrêt cardiaque, ischémie, AVC) entre le rofécoxib et le naproxène est de 2,38, (IC = 80 % : 1.39 – 4 ; p = 0.002)

Dans l'étude CLASS, il n'y a pas de différence significative sur les événements cardiovasculaires entre célécoxib et AINS, mais il est à rappeler que la prise d'aspirine était autorisée.

Les résultats d'une récente métaanalyse de prévention primaire, retrouvent que le taux annuel d'infarctus et d'accidents thrombotiques vasculaires dans les études CLASS et VIGOR est significativement supérieur à celui d'un groupe placebo :

- un taux de 0,52 % sous placebo
- un taux de 0,74 % avec rofécoxib : p = 0,04 comparé au placebo
- un taux de 0,80 % avec célécoxib : p = 0,02 comparé au placebo.

La COX-1 est la seule isoenzyme présente dans les plaquettes. Quand on utilise l'aspirine, qui entraîne une inhibition irréversible de la COX-1, on obtient un effet thérapeutique consistant en une diminution du risque d'infarctus du myocarde. L'inhibition de la COX-1 plaquettaire a pour conséquence une diminution de la production de thromboxane A₂.

Le thromboxane est un médiateur jouant un rôle pivot dans l'activation plaquettaire et est un vasoconstricteur local.

Les AINS classiques autres que l'aspirine sont des inhibiteurs réversibles de la COX-1 plaquettaire. Ils inhibent donc les fonctions plaquettaires seulement pendant la période où leur concentration sérique est suffisante.

La COX-2 quant à elle est exprimée, au niveau des cellules endothéliales, dans certains sites et dans certaines situations (19)

La prostaglandine sécrétée par les cellules endothéliales est la prostacycline (PGI₂), qui inhibe l'activation et l'agrégation plaquettaire, et qui est un puissant vasodilatateur.

Les AINS classiques inhibent à la fois la production de thromboxane A₂ et PGI₂.

Les coxibs n'ont pas d'effet sur la production de thromboxane A₂ mais en diminuant la production de PGI₂, cela peut faire basculer la balance naturelle entre le « prothrombotique » thromboxane A₂ et « l'anti-thrombotique » PGI₂ et conduire à l'augmentation du risque thrombotique cardiovasculaire.

L'étude VIGOR démontre significativement une augmentation du risque cardiovasculaire avec l'utilisation du rofécoxib (bien que tous les patients à risque aient été exclus).

Les résultats de cette étude peuvent s'expliquer par un effet prothrombotique du rofécoxib et un effet anti-thrombotique du naproxène.

A noter que le naproxène entraîne une inhibition plaquettaire importante, presque semblable à celle de l'aspirine (93 %).

Les différences pourraient être expliquées par certaines caractéristiques propres à l'étude VIGOR, comme le fait que tous les patients y étaient atteints d'une PR, ce qui constitue un facteur de risque cardiovasculaire élevé, et que l'aspirine n'était pas permis.

C'est d'ailleurs surtout au sein du sous groupe de patients chez lesquels l'aspirine était indiquée qu'ont été observées les différences de risque cardiovasculaire.

L'étude CLASS n'a pas montré de différence significative, ceci sûrement par l'utilisation de petite dose d'aspirine.

L'hypothèse de cet effet d'hyper coagulabilité propre aux coxibs n'a cependant pas été évaluée de façon spécifique dans un essai thérapeutique adéquat.

3 – En pratique

Il est prudent en pratique d'évaluer le risque cardiovasculaire de chaque patient et d'estimer la nécessité éventuelle d'un traitement préventif par l'aspirine avant d'instituer un traitement par un coxib.

Avec l'ensemble des données actuelles, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a précisé qu'il n'y avait pas de données nouvelles et convaincantes amenant à reconsidérer la tolérance cardiovasculaire des coxibs.

Du fait que les coxibs n'ont pas d'action sur l'agrégation plaquettaire, cette notion doit rester présente à l'esprit lors de la prescription d'AINS chez des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire.

Les AINS font partie des médicaments les plus prescrits dans les pays occidentaux.

Ils représentent 5 % du total des ventes de médicaments mais sont responsables de 25 % des effets secondaires rapportés aux centres de pharmacovigilance.

L'intérêt clinique des coxibs repose principalement sur la réduction importante des effets secondaires digestifs (en particulier des effets secondaires digestifs graves), sans diminution de l'efficacité de ces molécules.

Les études réalisées ont prouvé que les coxibs sont des molécules efficaces dans le contrôle, non seulement de la douleur inflammatoire et de la douleur chronique, mais aussi de la douleur aiguë.

Chez le volontaire sain, l'administration de coxib entraîne un taux d'ulcère gastrique et/ou duodéal similaire au groupe placebo et bien inférieur à celui d'un AINS classique ou à l'aspirine, et ceci se retrouve chez des patients souffrant de PR ou d'arthrose où le taux d'ulcères gastro-duodénaux et surtout l'incidence des complications digestives graves des AINS classiques est significativement diminuée avec la prise de coxib.

Quant à la tolérance cardiovasculaire des coxibs et surtout cet effet d'hypercoagulabilité, il n'y a pas à ce jour d'évaluation spécifique par un essai thérapeutique adéquat.

Si le coût financier des coxibs et des AINS classiques était le même, il serait difficile de justifier l'utilisation des AINS classiques dans la mesure où leur tolérance gastro-intestinale, en terme de sécurité, est inférieure, et dans la mesure où il n'existe pas de différence décelable concernant les autres toxicités et l'efficacité.

Mais chez les patients à faible risque de toxicité des AINS, le coût financier supplémentaire des coxibs pourrait ne pas être justifié.

Les patients nécessitant une prévention cardiovasculaire par aspirine, ont un risque élevé de complication gastro-intestinales et nécessitent de ce fait une prévention par misoprostol ou IPP.

L'utilisation concomitante de coxib et de protecteur gastrique pourrait ne pas apporter de bénéfice en terme de sécurité, pour une élévation du coût financier global.

Des études complémentaires paraissent nécessaires et notamment des études comparant l'association AINS/IPP versus coxibs/IPP .

Pour notre part, et à un petit échelon local, nous avons essayé de mettre en évidence la fréquence et les causes de coprescription d'un protecteur gastrique avec les coxibs.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous allons donner et commenter les résultats d'une enquête rétro et prospective réalisée auprès de médecins généralistes du Limousin.

III – ENQUETE

A – Présentation

Une enquête se présentant sous la forme de questionnaire a donc été envoyée à 44 médecins de la région Limousin : Haute-Vienne, Corrèze, Creuse.

Chacun a reçu 10 exemplaires.

Il s'agit d'une enquête rétro et prospective concernant la prescription de Vioxx et de Célébrex pour mettre en évidence la fréquence et les causes de coprescription de protecteur gastrique avec ces nouvelles molécules.

27 médecins ont envoyé une partie ou la totalité des questionnaires.
Certains ont répondu qu'ils ne prescrivaient jamais cette spécialité médicamenteuse, d'autres n'ont pas donné de suite.

Le questionnaire se présentait sous cette forme :

**FREQUENCE ET CAUSE DE COPRESCRIPTION DE PROTECTEUR
GASTRIQUE AVEC LES AINS INHIBITEURS DE CYCLOOXYGENASE 2
(CELEBREX ; VIOXX)**

Date : / / 2002

Spécialité prescrite	<input type="checkbox"/> CELEBREX 100 mg ®	<input type="checkbox"/> VIOXX 12.5 mg ®
	<input type="checkbox"/> CELEBREX 200 mg ®	<input type="checkbox"/> VIOXX 25 mg ®
Posologie	/ jour	/ jour
Durée	jours	jours

S'agit-il d'une instauration d'un renouvellement
De traitement de traitement

Motif de la prescription Aigu Chronique

Pathologie (ne cocher qu'une seule case)

<input type="checkbox"/> Arthrose traumatique	<input type="checkbox"/> Syndrome grippal	<input type="checkbox"/> Douleur post
<input type="checkbox"/> Rachialgie	<input type="checkbox"/> Otite	<input type="checkbox"/> Autre préciser :
<input type="checkbox"/> Radiculalgie	<input type="checkbox"/> Angine	
<input type="checkbox"/> Rhumatisme inflammatoire	<input type="checkbox"/> Douleur dentaire	

Données patient

Sexe Masculin Féminin Age : ans

Antécédents digestifs

<input type="checkbox"/> Ulcère gastro-duodéal	<input type="checkbox"/> Dyspepsie	<input type="checkbox"/> Reflux
<input type="checkbox"/> Gastrite	<input type="checkbox"/> Epigastralgie	

Cette pathologie a été objectivée par une fibroscopie ? Oui

Non

Le patient était-il sous protecteur gastrique :

Oui

Si Oui lequel
gastrique

IPP à demi dose
 IPP à pleine dose
 Anti H2
 CYTOTEC®
 Pansement gastrique

Non

Si Non avez-vous coprescrit un protecteur

Oui Non

Si Oui lequel

IPP à demi dose
 IPP à pleine dose
 Anti H2
 CYTOTEC®
 Pansement gastrique

Pour quelle raison :

Un risque digestif élevé
 A la demande du patient
 Autre préciser :

B – Résultats :

- Nombre de prescription de Vioxx : 86/195 = 44.10 %

- Nombre de prescription de célébrex : 109/195 = 55.90 %

- Durée moyenne de prescription :

VIOXX = 24.84 jours

CELEBREX = 15.95 jours

Les deux confondus = 19.89 jours

- Instauration de traitement : 127/195 = 65.13 %

- Renouvellement de traitement : 68/195 = 34.87 %

- Motif de prescription aiguë pour :

VIOXX : 32/86 = 37.21 %

CELEBREX : 74/109 = 67.89 %

Les deux confondus : 106/195 = 54.36 %

TABLEAU RECAPITULATIF

	VIOXX	CELEBREX	LES DEUX
ARTHROSE	16	17	33
RACHIALGIE	8	16	24
RADICULALGIE	2	22	24
RHUMATISME INFLAMMATOIRE	2	15	17
SYNDROME GRIPPAL	0	0	0
OTITE	0	0	0
ANGINE	0	0	0
DOULEUR DENTAIRE	0	0	0
DOULEUR POST-TRAUMATIQUE	1	0	1
AUTRE	3	4	7
TOTAL	32	74	106

Les autres motifs de prescription correspondent à :

Douleur articulaire main

Névrалgie cervico-brachiale

Périarthrite épaule

Rhumatisme à hydroxyapatite
Douleur épaule

- Motif de prescription chronique pour :

VIOXX : 54/86 = 62.79 %

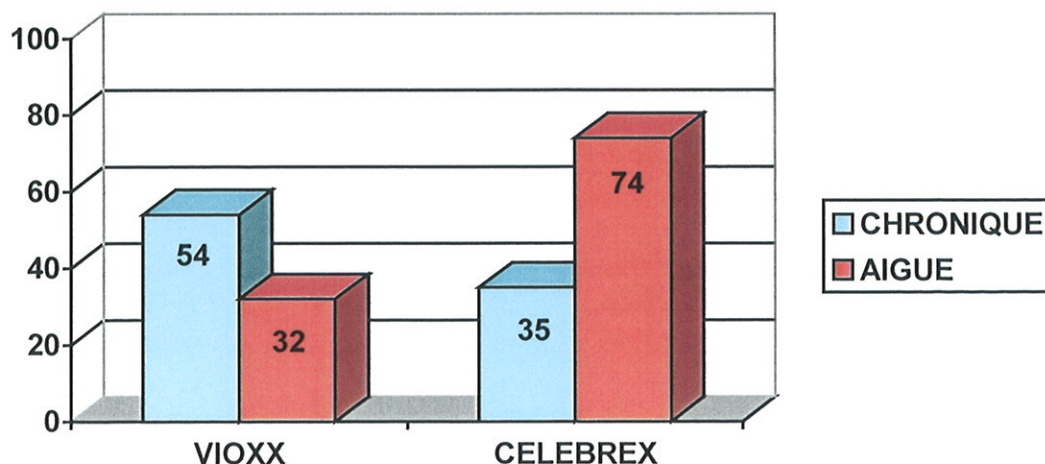
CELEBREX : 35/109 = 32.11 %

Les deux confondus : 89/195 = 45.64 %

TABLEAU RECAPITULATIF

	VIOXX	CELEBREX	LES DEUX
ARTHROSE	42	21	63
RACHIALGIE	2	2	4
RADICULALGIE	0	1	1
RHUMATISME INFLAMMATOIRE	9	10	19
SYNDROME GRIPPAL	0	0	0
OTITE	0	0	0
ANGINE	0	0	0
DOULEUR DENTAIRE	0	0	0
DOULEUR POST-TRAUMATIQUE	0	0	0
AUTRE	1	1	2
TOTAL	54	35	89

Célébrex et Vioxx ont été prescrits, chacun, de façon chronique pour SPA (spondylarthrite ankylosante).



- Données patients :

Homme 84/195 = 43.08 %

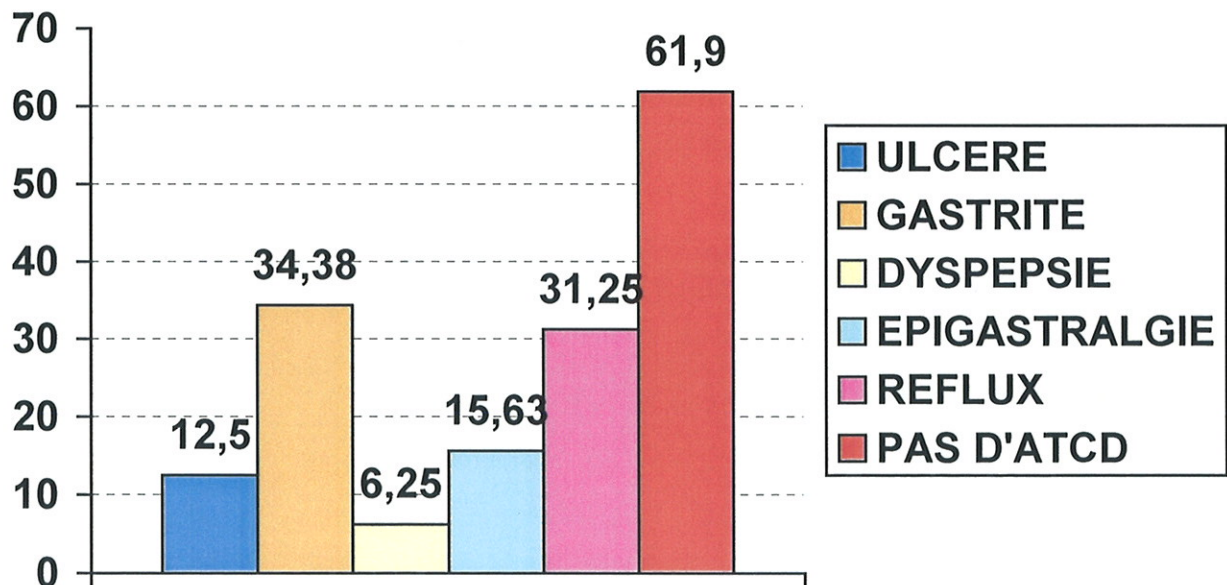
Femme 111/195 = 56.92 %

Age moyen = 59.77

Homme ayant des ATCD digestifs : 32/195 = 16.41 %

LESQUELS :

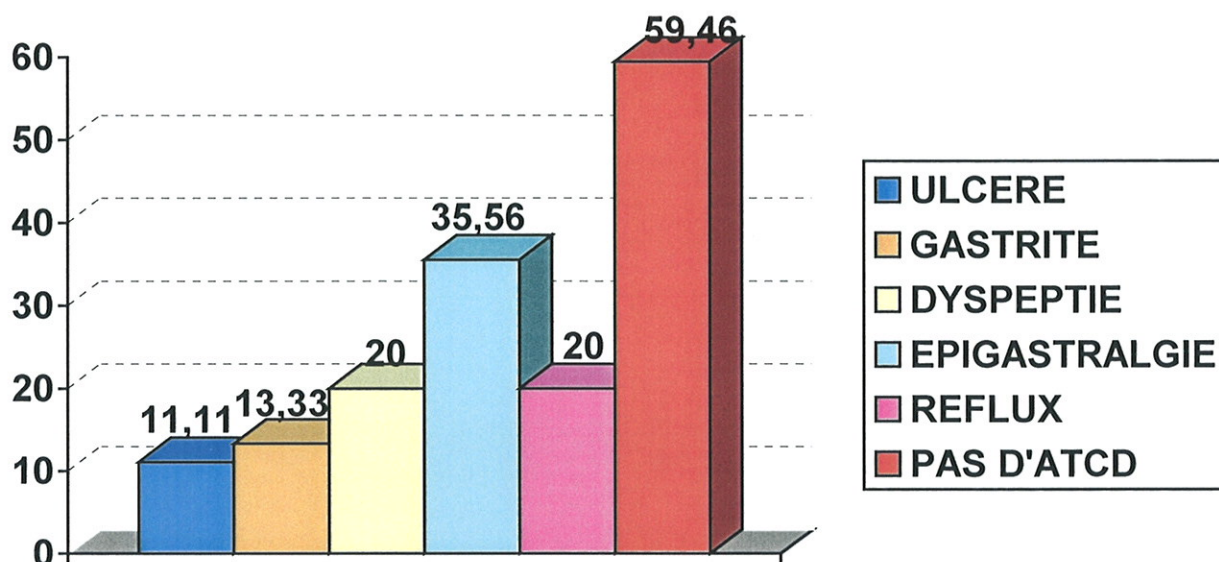
- ULCERE GASTRO DUODENAL : 4/32 = 12.50 %
- GASTRITE : 11/32 = 34.38 %
- DYSPEPTIE : 2/32 = 6.25 %
- EPIGASTRALGIE : 5/32 = 15.63 %
- REFLUX : 10/32 = 31.25 %
- PAS D'ATCD : 52/84 = 61.90 %



Femme ayant des ATCD digestifs : 45/195 = 23.08 %

LESQUELS :

- ULCERE GASTRO DUODENAL : 5/45 = 11.11 %
- GASTRITE : 6/45 = 13.33 %
- DYSPEPTIE : 9/45 = 20.00 %
- EPIGASTRALGIE : 16/45 = 35.56 %
- REFLUX : 9/45 = 20.00 %
- PAS D'ATCD : 66/111 = 59.46 %



- Personnes ayant des ATCD digestifs : 77/195 = 39.49 %
- Personnes sans ATCD ou ATCD non précisé : 118/195 = 60.51 %
- Femmes ayant eu une fibroscopie : 15/111 = 13.51 %
- Hommes ayant eu une fibroscopie : 17/84 = 20.24 %
- Hommes / Femmes confondus ayant eu une fibroscopie : 32/195 = 16.41 %
- Personnes n'ayant pas eu de fibroscopie : 163/195 = 83.59 %

TABLEAUX RECAPITULATIFS ::

- Femmes (n = 111)

ATCD	FIBRO FAITE	FIBRO NON FAITE	NON PRECISE
UGD	4	0	1
GASTRITE	3	2	1
DYSPEPSIE	0	7	2
EPIGASTRALGIE	1	13	2
REFLUX	7	1	1
PAS D'ATCD	0	0	66
TOTAL	15	23	73

- Hommes (n = 84)

ATCD	FIBRO FAITE	FIBRO NON FAITE	NON PRECISE
UGD	3	1	0
GASTRITE	6	5	0
DYSPEPSIE	0	2	0
EPIGASTRALGIE	0	5	0
REFLUX	8	0	2
PAS D'ATCD	0	0	52
TOTAL	17	13	54

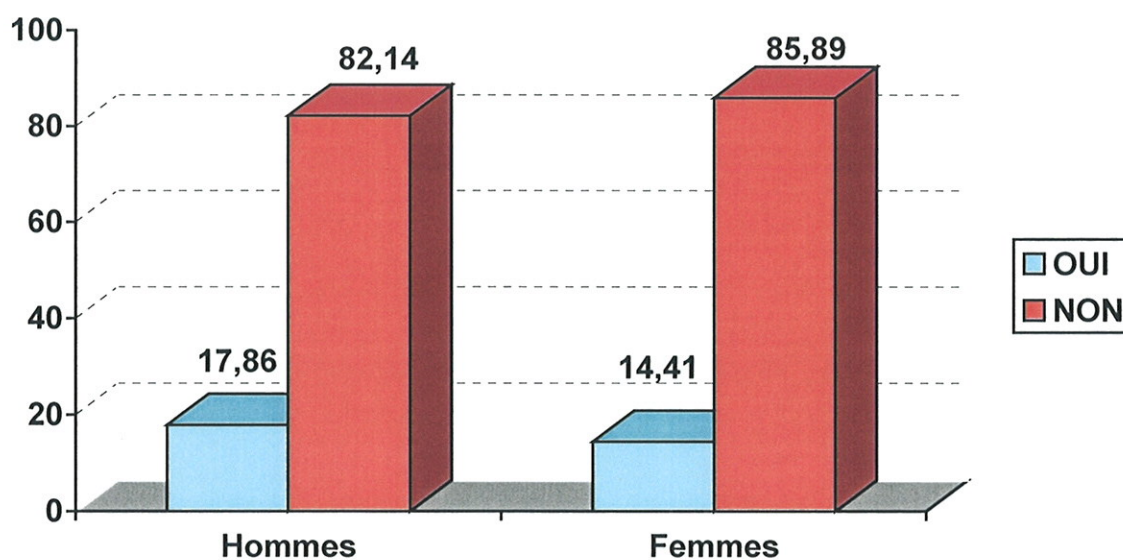
Le patient était-il sous protecteur gastrique ?

- <u>NON</u> :	Femmes	95/111	= 85.89 %
	Hommes	69/84	= 82.14 %
	Les deux	164/195	= 84.10 %

84.10 % des personnes ne prenaient pas de protecteurs gastriques.

- <u>OUI</u> :	Femmes	16/111	14.41 %
	Hommes	15/84	17.86 %
	Les deux	31/195	15.90 %

15.90 % des personnes prenaient des protecteurs gastriques.



- LESQUELS :

	FEMMES	HOMMES	LES DEUX
IPP ½ DOSE	8/16 = 50.00 %	6/15 = 40.00 %	14/31 = 45.16 %
IPP PLEINE DOSE	6/16 = 37.50 %	8/15 = 53.33 %	14/31 = 45.16 %
ANTI H2	0	0	0
CYTOTEC	0	0	0
PANSEMENT GASTRIQUE	2/16 = 12.50 %	1/15 = 6.67 %	3/31 = 9.68 %
TOTAL	16/111 = 14.41 %	15/84 = 17.86 %	31/195 = 15.90%

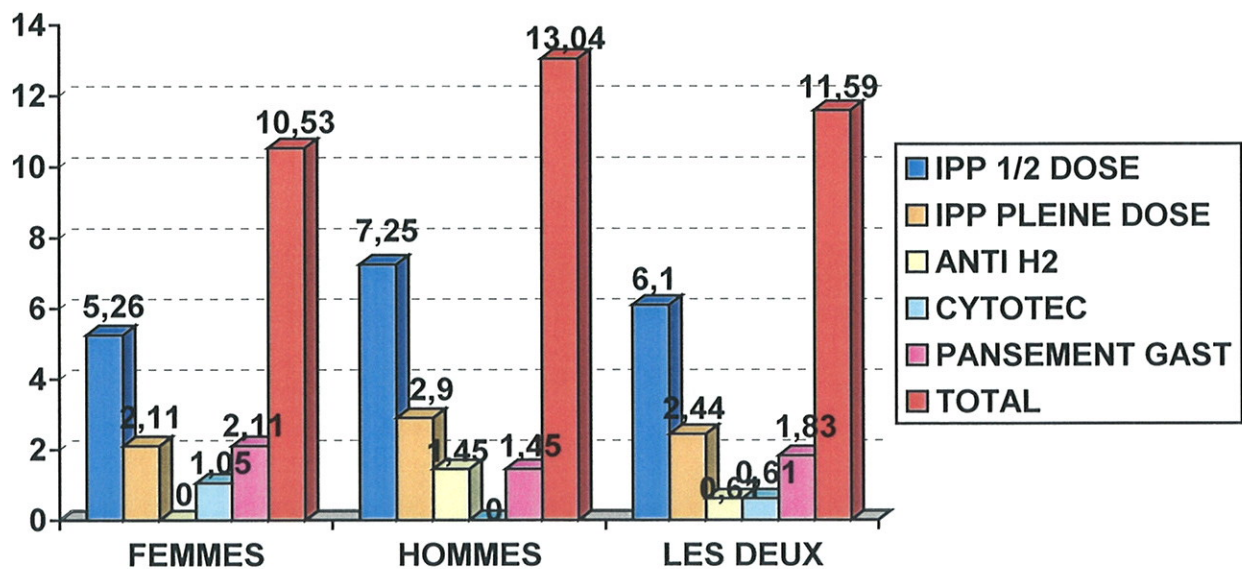
Pour ceux qui n'étaient pas sous protecteurs gastriques : est-ce qu'il y a eu coprescription ?

- <u>OUI</u> :	Femmes	10/95	= 10.53 %
	Hommes	9/69	= 13.04 %
	Les deux	19/164	= 11.59 %

- <u>NON</u> :	Femmes	85/95	= 89.47 %
	Hommes	60/69	= 86.96 %
	Les deux	145/164	= 88.41 %

TABLEAUX RECAPITULATIFS DES COPRESCRIPTIONS :

	FEMMES	HOMMES	LES DEUX
IPP ½ DOSE	5/95 = 5.26 %	5/69 = 7.25 %	10/164 = 6.10 %
IPP PLEINE DOSE	2/95 = 2.11 %	2/69 = 2.9 %	4/164 = 2.44 %
ANTI H2	0	1/69 = 1.45 %	1/164 = 0.61 %
CYTOTEC	1/95 = 1.05 %	0	1/164 = 0.61 %
PANSEMENT GASTRIQUE	2/95 = 2.11 %	1/69 = 1.45 %	3/164 = 1.83 %
TOTAL	10/95 = 10.53 %	9/69 = 13.04 %	19/164 = 11.59 %



CAUSE DE COPRESCRIPTION :

- Risque digestif élevé = 6
- A la demande du patient = 6
- Autre = Dyspepsie
= Tentative thérapeutique
= Titre systématique.

C – COMMENTAIRES – DISCUSSION

Voici donc ce que l'on peut faire ressortir de cette enquête qui a inclus 195 personnes dont 111 femmes et 84 hommes.

- Il y a eu 44 % de prescription de Vioxx et 56 % de prescription de Célébrex.
- La durée moyenne de prescription (les deux molécules confondues) est de 20 jours.
- On retrouve 65 % d'instauration de traitement et 34 % de renouvellement.

Motif de prescription aigu :

- Dans 37 % des cas, Vioxx est prescrit pour un motif aigu contre 68 % pour célébrex.
- Les deux confondus représentent un pourcentage de 54 % pour motif aigu.
- Le motif de prescription aigu le plus fréquemment retrouvé pour Vioxx est l'arthrose et la radiculalgie pour Célébrex.
- Lorsque les deux sont confondus, l'arthrose est le motif de prescription le plus retrouvé, puis suivent la rachialgie, la radiculalgie et le rhumatisme inflammatoire.

On constate donc que quelques motifs de prescription aigu sortent de l'AMM de ces deux médicaments comme les rachialgies, les radiculalgies et les douleurs articulaires non étiquetées.

Motif de prescription chronique :

- Dans 63 % des cas, Vioxx est prescrit pour un motif chronique contre 32 % pour Célébrex.

- Les deux confondus représentent un pourcentage de 45 % pour motif chronique
- Le motif de prescription chronique le plus fréquemment retrouvé pour Vioxx est l'arthrose, il en est de même pour Célébrex.

Le 2^{ème} motif de prescription chronique étant le rhumatisme inflammatoire.

- On retrouve comme autre motif de prescription chronique la SPA : chacune des deux molécules ayant été prescrite une fois dans cette indication.

→ Quelques conclusions se détachent déjà à la vue de ces résultats :

- Il y a plus de prescription de Célébrex pour une pathologie aiguë
- Il y a plus de prescription de Vioxx pour une pathologie chronique et ceci de façon significative.
- Les coxibs sont prescrits, à plusieurs reprises, pour des pathologies hors AMM.
Il sera possible, d'ici quelques années, de constater probablement des extensions d'AMM pour ces inhibiteurs spécifiques de cyclooxygénase-2 .

- Il ressort également de cette étude, que ces molécules sont plus fréquemment prescrites chez les femmes (57 %) que chez les hommes (43 %) .

La moyenne d'âge étant de 60 ans (59,77 exactement : hommes / femmes confondus).

- 16 % des hommes ont des ATCD digestifs (les plus souvent retrouvés étant la gastrite et le reflux gastro-œsophagien) et 23 % pour les femmes (les plus fréquents étant épigastralgie, dyspepsie et reflux).

- 39 % des personnes présentent donc des ATCD digestifs et 60 % sont sans ATCD digestifs ou les ATCD ne sont pas précisés !

- dans 16 % des cas, ces ATCD ont été vérifiés par une fibroscopie.

Coprescription :

- 16 % des patients prenaient déjà des protecteurs gastriques (les plus fréquemment retrouvés étant les IPP ½ doses et pleine dose).

- Parmi ceux qui n'étaient pas sous protecteurs gastriques, il y a eu 12 % de coprescription (11.59 % exactement) : 11 % chez les femmes et 13 % chez les hommes.

- Donc dans 88 % des cas il n'y a pas eu coprescription, les molécules les plus fréquemment coprescrites étant les IPP pleine dose (> 50 %) suivies des IPP ½ dose (\simeq 20 %)

- La coprescription est le plus souvent justifiée par un risque digestif élevé ou à la demande du patient, à titre systématique ! pour un cas.

- Rappelons, tout de même, que 16 % des personnes étaient déjà sous protecteur gastrique (16 femmes et 15 hommes : soit 31 personnes) et que cette prescription a été reconduite avec le Coxib ! ce qui vient "grossir" le nombre de coprescription.

- Si on rattache les patients qui étaient déjà sous protecteur (n=31) à ceux qui ne l'étaient pas (n=19), on arrive à un taux de coprescription de l'ordre de 25 % !

- On peut également ressortir de cette enquête que parmi les 19 patients qui n'étaient pas sous protecteur gastrique, et à qui il en a été prescrit, 18 présentaient des ATCD digestifs "justifiant" en partie la coprescription, et une personne n'avait pas d'ATCD mais a demandé un protecteur.

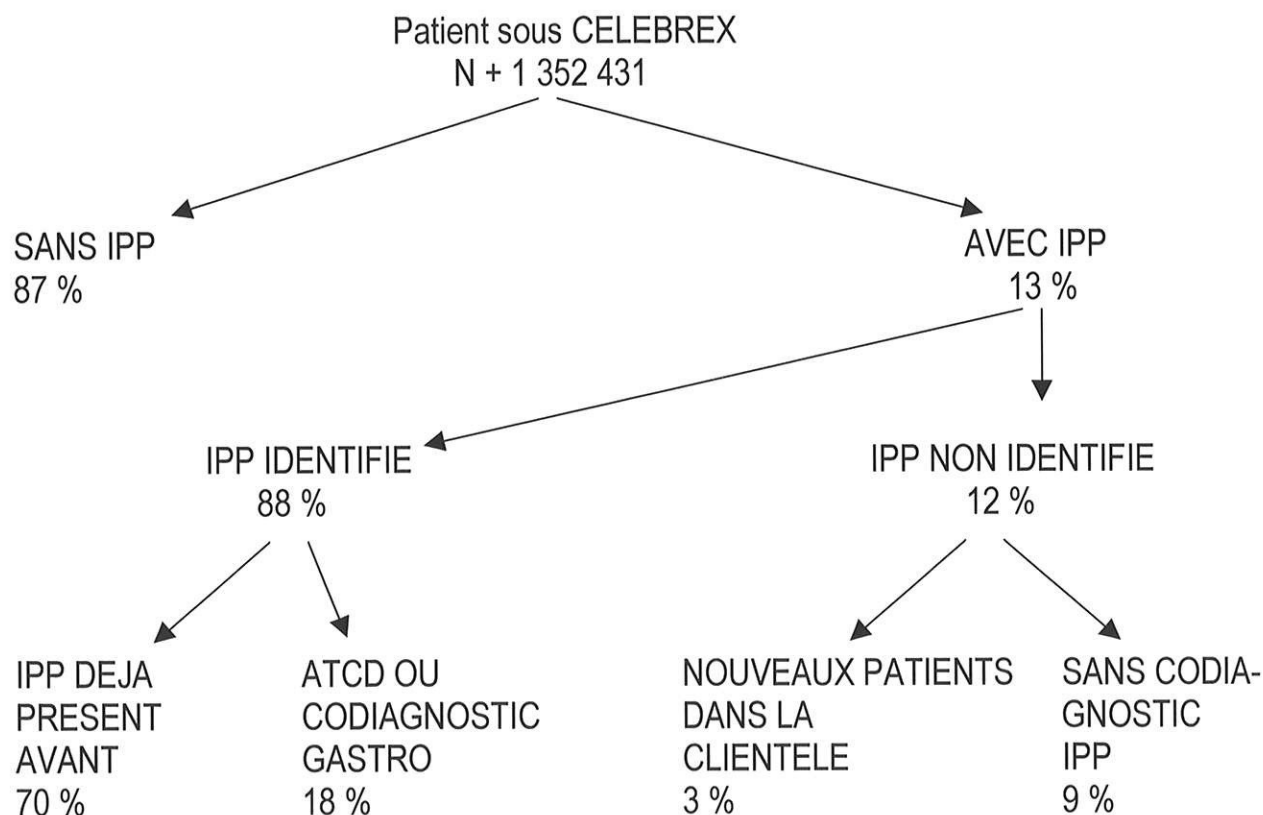
- Rappelons également que 145 des patients n'étaient pas sous protecteur et il n'y a pas eu de coprescription, soit un pourcentage de 75 %

Etude à échelon national :

- On peut rattacher à notre enquête, les résultats d'une grande étude réalisée par le groupe PFIZER sur la coprescription IPP / Célébrex qui a eu lieu de novembre 2000 à avril 2001.

- 1 352 431 personnes ont été incluses.

- La moyenne d'âge étant de 61,9 pour célébrex et 61 pour vioxx : ces pourcentages sont quasi identiques à ceux de notre enquête.



Au niveau national, le taux de coprescription est abaissé à 13 %.

Il paraît maintenant intéressant de calculer le surcoût que peut entraîner ces coprescriptions coxib / IPP en les comparant au prix de revient d'un AINS classique + IPP.

COMPARAISON DU COUT JOURNALIER DE TRAITEMENT :
AINS / IPP VERSUS COXIB / IPP

	OMEPRAZOLE (mopral) = 1.85 €	LANZOPRAZOLE (ogast) = 1.77 €	PANTOPRAZOLE (eupanthol) = 1.64 €	RABEPRAZOLE (pariet) = 1.60 €
CELECOXIB 100 mg x 2	1.21 + 1.85 = 3.06 € = 20.07 F	1.21 + 1.77 = 2.98 = 19.55	1.21 + 1.64 = 2.85 = 18.69	1.21 + 1.60 = 2.81 = 18.43
CELECOXIB 200 mg x 2	2.35 + 1.85 = 4.20 = 27.55	2.35 + 1.77 = 4.12 = 27.03	2.35 + 1.64 = 3.99 = 26.17	2.35 + 1.60 = 3.95 = 25.91
ROFECOXIB 12.5 mg	1.17 + 1.85 = 3.02 = 19.81	1.17 + 1.77 = 2.94 = 19.29	1.17 + 1.64 = 2.81 = 18.43	1.17 + 1.60 = 2.77 = 18.17
ROFECOXIB 25 mg	1.42 + 1.85 = 3.27 = 21.45	1.42 + 1.77 = 3.19 = 20.93	1.42 + 1.64 = 3.06 = 20.07	1.42 + 1.60 = 3.02 = 19.81
DICLOFENAC 50 mg x 3	0.61 + 1.85 = 2.46 = 16.14	0.61 + 1.77 = 2.38 = 15.61	0.61 + 1.64 = 2.25 = 14.76	0.61 + 1.60 = 2.21 = 14.50
KETOPROFENE 100 mg x 2	0.41 + 1.85 = 2.26 = 14.82	0.41 + 1.77 = 2.18 = 14.30	0.41 + 1.64 = 2.05 = 13.45	0.41 + 1.60 = 2.01 = 13.18
NAPROXENE	0.61 + 1.85 = 2.46 = 16.14	0.61 + 1.77 = 2.38 = 15.61	0.61 + 1.64 = 2.25 = 14.76	0.61 + 1.60 = 2.21 = 14.50

– Quel que soit le coxib utilisé, quelle que soit la posologie et l'IPP choisis (même un générique) la coprescription COXIB / IPP est plus coûteuse que la coprescription AINS classique / IPP .

– Par contre la prescription d'un coxib seul revient moins cher que l'association AINS / IPP .

– Il sera donc plus judicieux de proposer à un patient, dans le respect de l'AMM du produit utilisé, un coxib seul plutôt qu'une association AINS / IPP, dans la mesure où l'on sait que le rapport bénéfice / risque est plus élevé.

– Rappelons tout de même qu'une seule prise d'AINS peut entraîner une complication digestive grave, ce qui a priori , n'est pas le cas avec un coxib au vu des résultats des différentes études citées en première partie de ce travail.

– Lorsque les inhibiteurs spécifiques de COX-2 sont associés à l'aspirine à faible dose, à visée antiagrégante plaquettaire, le bénéfice digestif semble disparaître ; l'alternative étant la coprescription d'IPP mais qui rappelle le entraîne un surcoût financier.

– Du fait que les coxibs n'ont pas d'action sur l'agrégation plaquettaire, il sera prudent, en pratique, d'évaluer le risque cardiovasculaire de chaque patient.

– Des études complémentaires chez des patients sous aspirine paraissent nécessaires : AINS classique / IPP versus coxib.

– Dans la population générale, aux doses autorisées, les coxibs n'augmentent pas significativement le risque d'ulcère ou le risque digestif grave. Il n'y a donc pas lieu de coprescrire une protection digestive systématique.

Dans le cas d'une nécessité de protection digestive, le choix se portera donc préférentiellement sur un AINS classique du fait du moindre coût financier. Eventuellement, il serait licite de proposer une association COXIB / IPP chez les patients ayant un ATCD d'ulcère récent et dont la cicatrisation n'a pas été prouvée, mais il ne faut pas non plus se montrer trop hasardeux !

En effet, en cas d'ulcère gastro-duodéal évolutif ou en voie de guérison, l'inhibition de la COX-2 pourrait être plus néfaste, au même titre que les AINS classiques d'ailleurs. Il sera donc plus judicieux, dans ce cas, de proposer une autre alternative thérapeutique !

– Si le coût financier des coxibs et des AINS classiques était le même, il serait difficile de justifier l'utilisation des AINS classiques dans la mesure où leur tolérance gastro-intestinale, en terme de sécurité est inférieure, et dans la mesure où il n'existe pas de différence décelable concernant les autres toxicités et l'efficacité.

Mais chez les patients à faible risque de toxicité des AINS, le coût financier supplémentaire des coxibs paraît ne pas être justifié.

Les patients nécessitant une prévention cardiovasculaire par aspirine, ont un risque élevé de complication gastro-intestinale et nécessitent une prévention par IPP ou misoprostol.

L'utilisation concomitante de coxib et de protecteur gastrique pourrait ne pas apporter de bénéfice en terme de sécurité, pour une élévation du coût global financier.

A moins que des problèmes d'intolérance, jusqu'à présent non décelés, n'apparaissent ou qu'il soit clairement mis en évidence un risque thrombogène propre aux coxibs, ces nouvelles molécules devraient, dans la mesure où leur prix diminuera, remplacer les AINS classiques chez beaucoup de patients.

IV - CONCLUSION

Les AINS sont parmi les médicaments les plus prescrits dans le monde avec 5% de prescription et 25% des effets indésirables déclarés aux centres de pharmacovigilance, mais leurs bénéfices thérapeutiques sont limités par leurs effets secondaires.

L'avènement de nouvelles molécules : les inhibiteurs spécifiques de cyclooxygénases-2, dont le pourcentage de prescription n'a cessé d'augmenter depuis leur mise sur le marché, semblent bénéficier d'une meilleure tolérance digestive pour une activité anti-inflammatoire et antalgique identique aux AINS.

Dès lors nous serions bien tenté de prescrire ces coxibs en priorité dans les pathologies comme l'arthrose ou la PR.

Mais la prudence reste de mise depuis la parution de l'édition du BMJ de juin 2002 portant sur l'étude CLASS (concernant le célécoxib) qui a déclenché une véritable polémique.

Une relecture des résultats de cette étude est en cours et nous en attendons les résultats.

Il est à remarquer que cette polémique n'intéresse pas l'étude VIGOR concernant le rofécoxib.

Mais revenons sur ce qui nous a intéressés dans ce travail à savoir la coprescription coxib/IPP au travers d'une enquête rétro et prospective originale, auprès de médecins généralistes du Limousin.

On retrouve donc un nombre important de prescription de ces nouvelles molécules avec une petite préférence pour le célébex.

La durée moyenne de prescription est d'environ 20 jours, chez les femmes (57%) le plus souvent de 60 ans (âge moyen).

Il y a plus de motif de prescription aiguë que chronique et c'est l'arthrose qui arrive en tête de prescription, suivie de la rachialgie et de la radiculalgie qui ne sont pourtant pas dans l'AMM de ces médicaments.

Force est de constater la grande fréquence de coprescription avec ces molécules.

Coprescription qui à priori n'a pas lieu d'être si on respecte les recommandations, et d'autant plus qu'elle entraîne un surcoût financier.

Ce taux élevé de coprescription s'explique :

- d'une part par la reconduction du traitement par protecteur gastrique chez les patients le prenant au long cours, lors de l'initiation d'un traitement par coxib : en effet, il paraît difficile d'arrêter un protecteur gastrique même si on choisit une molécule mieux tolérée sur le plan digestif, au risque de voir apparaître des effets secondaires que l'on cherche justement à éviter !

Dans ce cas, il serait plus judicieux de prescrire un AINS classique et ainsi réduire le coût des dépenses.

- d'autre part : ce taux de coprescription est élevé car on retrouve les mêmes craintes qu'avec les AINS classiques lorsqu'on institue un traitement par coxib à savoir : risque digestif élevé donc risque de complication élevée.
C'est également parfois sous l'influence du patient et à sa demande que l'on coprescrit.

Il paraît donc bien difficile au terme de ce travail de donner une conduite à tenir pratique sur la prescription des coxibs car nous manquons encore de données, d'essais thérapeutiques (AINS classiques /IPP versus coxib) ainsi que d'études de pharmacovigilance qui seules permettront d'évaluer la sécurité d'emploi à long terme de ces produits.

Plus d'informations paraissent donc nécessaires sur ces nouvelles molécules, afin de mieux maîtriser leur prescription, limiter les coprescriptions pour une meilleure maîtrise des dépenses de santé.

L'avenir répondra probablement à nos questions...

BIBLIOGRAPHIE

1. ACEVEDO E ,ROMANOVICZ A,VAN DER HEIJDE D.
Rofécoxib,a cox-2 specific inhibitor had clinical efficacy comparable to diclofenac in the treatment of knee and hip osteoarthritis in a one year controlled clinical trial.
15 ème EULAR CONGRESS 1999;06-11;GLASGOW:858
2. ANDERSON GD,HAUSER SC,MC GARITY K.
Selective inhibition of cyclooxygenase cox-2 reverses inflammation and expression of cox 2 and interleukin 6 in rat adjuvant arthritis.
J Clin Invest 1996;97:2672-2679
3. AVOUAC B,BERENBAUM F,BERTIN P,CHAUSSADE S,COMBE B,FLORENT C,FLIPO RM,RAVAUD P,SIBILIA J,VALAT JP.
Les coxibs: les inhibiteurs spécifiques de cox-2: du concept à la pratique.
La Simarre Editeur.2002
4. BATISTA-GONZALES HA.
Sangrado intestinal asociado al empleo de los inhibidores de la cox-2.
Media Sur 2000 ; 7(3) : 102-105
5. BENKIMOUN P.
Controverse sur les atouts d'un anti-inflammatoire à grand succès.
Le Monde : 20/06/02
6. BENNET WN,HENRICH WL,STOFF JS .
The effects of non steroidal inflammatory drugs :summary and recommendations.
Am J Kidney Dis 1996:28(suppl 1):S56-S62
7. BENNET P,SAWDY R,SLATER D.
The role of cyclooxygenase-2 in reproduction.In :Vane JR,Botting RM,eds.Clinical significance and potential of selective cox-2 inhibitors.
London:William Harvey Press;1998:171-181
8. BENSEN WG,ZHAO SZ,BURKE TA,ZABINSKI RA,MAKUCH RW,MAURATH CJ,AGAWAL NM,GEIS GS.
Upper gastrointestinal tolerability of Celecoxib,a cox-2 specific inhibitor,compared to Naproxen and placebo.
The Journal of Rheumatology 2000;27:28.1876-1883

9. BENSEN WG, FIECHTNER JJ, MC MILLEN JI, ZHAO WZ, YU SS, WOODS EM, HUBBARD RC, ISAKSON PC, VERBURG KM, GEIS GS.
Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial.
Mayo Clin Proc 1999;74:1095-1105
10. BERTIN P.
Efficacité et tolérance des AINS.
Le quotidien du médecin, pages spéciales, N° 7044. 14 janv 2002
11. BERTIN P.
Inhibiteurs spécifiques de la cox-2 : une révolution dans les anti-inflammatoires ?
La revue du praticien. janv 2000 Tome 14 N°484
12. BERTIN P.
Les inhibiteurs spécifiques de cyclooxygénases de type 2 : données actuelles.
Actualités Pharmaceutiques 2001-06-409
13. BISHOP-BAILEY D, PEPPER JR, HADDAD EB, NEWTON R, LARKIN SW, MITCHELL JA.
Induction of cyclooxygenase-2 in human saphenous vein and internal mammary artery.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:1644-1648
14. BOMBARDIER C, LAINE L, REICIN A, SHAPIRO D, BURGOS-VARGAS R, BARRY D, DAY R, FERRAZ MB, HAWKEY CJ, HECHBERG MC, KVIEN TR, SCHNITZER TJ, Vigor study group.
Comparaison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis.
The new England Journal of Medicine nov 2000;343,1520-1528
15. BRIAN F, MANDELL MD.
Cox-2 inhibitors and cardiovascular risk. Point and counterpoint.
Cleveland Clinic Journal of Medicine nov 2001, vol 68, N°11
16. BROWN J, MORRISSON BW, BITNER M, WOOSLEY CT, SANDLER M, DUNKLEY VC, EARL H, JOHNSON L, KOTEY P, SEIDENBERG B.
Cox-2 specific inhibitor, vioxx, is effective in the treatment of primary dysmenorrhea.
Am Pain Soc 1999; abst 845

17. CANNON GW,CALDWELL JR,HOLT P,MC LEAN B,SEIDENBER B,BOLOGNESE J,EHRICH E,MUKHOPADHYAY S,DANIELS B.
Rofecoxib,a specific inhibitor of cyclooxygenase-2,with clinical efficacy comparable with that of diclofenac of sodium:results of a one year,randomized,clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip.Rofecoxib Phase 3.Protocole 035 study group.
Arthritis Rheum 2000;43:978-987
18. CASTANO E,BARTRONS R,GIL J.
Inhibition of cyclooxygenase-2decreases DNA synthesis induced by platelet-derived growth factor in swiss 3T3 fibroblasts.
The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.
Vol 293,N°2 2000:509-513
19. CATELLA-LAWSON F,CROFFORD LJ.
Cyclooxygenase-2 inhibition and thrombogenicity.
Am J Med 2001;110(suppl):28-32
20. CHARPIGNY G,REINAUD P,TAMBY JP,CREMINON C,MARTAL J,MACLOUF J, GUILLOMOT M.
Expression of cyclooxygenase 1 and 2 in ovine endometrium during the estrous cycle and early pregnancy.
Endocrinology 1997;138:2163-2171
21. CHAUSSADE S.
Le célécoxib, un inhibiteur sélectif de cox-2 : la toxicité digestive des AINS va -t-elle Disparaître ?
22. CLYMAN RI,HARDY P,WALEH N,CHEN YQ,MAURAY F,FOURON JC,CHEMTOB S
Cyclooxygenase-2 plays a significant role in regulating the tone of the fetal lamb ductus Arteriosus.
Am J Physiol 1999;276:R913-921
23. CRIBB AE,LEE BL,TREPANIER LA,SPIELBERG SP.
Adverse reactions to sulphonamide and sulphonamide-trimethoprim antimicrobials: Clinical syndromes and pathogenesis.
Adverse Drug React.Toxicol rev 1996:15(1);9-50

24. CROFFORD L.
Les AINS non spécifiques de la cox-2 ont-ils encore une place dans le traitement des maladies articulaires ?
Revue du Rhume, février 2002 ; 69 :4-7
25. DANIELS B,GERTZ B,MORRISON B,SEIDENBERG B.
Renal safety profile of rofecoxib,a specific inhibitor of cox-2 in controlled clinical trials.
Ann Rheum Dis 2000;59(S1):132
26. DAY R,MORRISON B,LUZA A,CASTADENA O,STRUSBERG A,NAHIR M,
HELGETVEIT KB,KRESS B,DANIELS B,BOLOGNESE J,KRUPA D,SEIDENEN-
BERG B,EHRICH E.
A randomized trial of efficacy and tolerability of the cox-2 inhibitor rofecoxib versus
Ibuprofen in patients with osteoarthritis.Rofecoxib/Ibuprofen comparator study group.
Arch Intern Med 2000;160:1781-1787
27. DIPAK K,GHOSH,MISUKORIS A,REICH C,PISETSKY DS,WEINBERG JB.
Host reponse to infection:the role of CpG DNA in induction of cyclooxygenase-2
And nitric oxide synthase 2 in murine macrophages.
Infection and Immunity,Dec 2001;69(12);7703-7710
28. DOUGADOS M,BEHIER J-M,JOLCHINE I,CALIN A,VAN DER HEIDJE,OLIVIERI
I,ZEIDLER H,HERMAN H.
Efficacy of celecoxib,a cyclooxygenase 2-specific inhibitor in the treatment of anky-
losing spondylitis.
Arthritis and rheumatism. Janv 2001 Vol 44 N°1;180-185
American college of rheumatology.
29. DUPERRON G, FOURNIER S, PELERIN M-C, FERREIRA E.
La toxicité gastro-intestinale du célécoxib.
Pharmactuel Vol 34 N°4 juillet/août 2000 : 100-102
30. EBERHARDT CE, COFFEY RJ, RADHIKA A.
Up regulation of cyclooxygenase-2 gene expression in human colorectal adenomas
And adenocarcinomas.
Gastroenterology 1994;107:1183-1188

31. EHRICH EW, SCHNITZER TS, MC ILWAIN H, LEVY R, WOLFE F, WEISMAN M, ZEN Q, MORRISSON B, BOLOGNESE J, SEIDENBERG B, GERTZ BJ.
Effects of specific cox-2 inhibition in osteoarthritis of the knee: a 6 week double blind placebo controlled pilot study of rofecoxib. Rofecoxib osteoarthritis pilot study group.
J Rheumatol 1999;26:2438-2447

32. EMERY P, ZEIDLER H, KVIEN T, GUSLANDI M, NAUDIN R, STEAD H, VERBURG KM, ISAKSON PC, HUBBARD RC, GEIS SG.
Celecoxib versus diclofenac in long term management of rheumatoid arthritis : randomized double-blind comparison.
The Lancet Dec 1999, Vol 354, N°9196; 2106-2111

33. ESSELINCKX W.
AINS cox-2 spécifiques: limites et perspectives.
Louvain Med 1999 ; 118 :584-589

34. EXAIRE E.
Effectos renales de los coxib.
Revista medical del hospital general de Mexico. Vol 64, suppl 1, 2001 ; 42-45

35. FERREIRA E, Université de Montréal.
Le rofécoxib : est-ce une nouvelle option thérapeutique dans le soulagement des dysménorrhées primaires ?
Pharmactuel, Vol 33, N°4 juillet/août 2000 : 100-102

36. FU JY, MASFERRER JL, SEIBERT K.
The induction and suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes.
J Biol Chem 1990;265:16737-16740

37. FUJIMOTO N, KAMETO T, EGUCHI N, URADE Y, MIZUNO N, HAYAISHI O.
Biochemical and immunohistochemical demonstration of a tightly-bound form of prostaglandin E2 in the rat brain.
Neuroscience 1992;49:591-606

38. FUTAKI N, YOSHIKAWA K, KAMASAKAY.
NS- 398 : a novel non steroidal anti-inflammatory drug with potent analgesic and anti-pyretic effects which causes minimal stomach lesions.
GEN Pharmacol 1993;24:105-110

39. GEIS GS, HUBBARD RC, WOODS EM.
Efficacy of celecoxib, a COX-2 specific inhibitor, in osteoarthritis of the hip.
Arthritis Rheum 1999;42(S):S144
40. GEIS GS.
Update on clinical developments with celecoxib, a new specific COX-2 inhibitor: what can we expect?
J Rheumatol 1999;26(S56):31-36
41. GIMBEL J.S, BRUGGER A, ZHAO W, VERBURG K.M, GEIS G.S.
Efficacy and tolerability of celecoxib versus hydrocodone / acetaminophen in the treatment of pain after ambulatory orthopedic surgery in adults.
Clinical Therapeutics 2001, Vol 23, N°2:228-241
42. GLU W, ETTLINGER RE, RUDERMAN EM, HUBBARD RC, LONIEN ME, YU S, ZHAO W, GEIS GS.
Treatment of osteoarthritis with a once-daily dosing regimen of celecoxib. A randomized controlled trial.
J Clin Rheumatol 2000;6 :65-74
43. GOLDSTEIN JL, SILVERSTEIN FE, AGRAWAL NM.
Reduced risk of upper gastro-intestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor.
Am J Gastroenterology 2000;95(7):1681-1690
44. GOPPELT-STRUEBE M.
Regulation of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isoenzyme expression
Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1995;52:213-222
45. GOTTLIEB S.
COX-2 inhibitors may increase risk of heart attack.
BMJ Vol 323, sept 2001
46. GURKIRPAL S, FORT JG, TRIADAFILOPOULOS G, BOOTS S.
Benefits of using celecoxib in patients dose aspirin: data from success 1, a 12-
multinational trial with 13274 patients with osteoarthritis.
Poster session :osteoarthritis nov 2001

47. HAWKEY C.
Comparaison of the effects of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis.
Arthritis & Rheum .2000;43(2):370-377
48. HAY C, DE BELLEROCHE J.
Carrageenan induced hyperalgesia is associated with increased cyclooxygenase-2 expression in spinal cord.
Neuroreport 1997;8 :1249-1251
49. HAY C, TREVETHICK MA, WHELDON A.
The potential role of spinal cord cyclooxygenase-2 in the development of Freund's complete adjuvant-induced changes in hyperalgesia and allodynia.
Neuroscience 1997;78:843-850
50. HLA T, NEILSON K.
Human cyclooxygenase-2 cDNA.
Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:7384-7388
51. HO L, OSAKA H, AISEN PS.
Induction of cyclooxygenase-2 but not cyclooxygenase-1 gene expression in apoptotic cell death.
J Neuroimmunology 1998;89:142-149
52. ISAKSON P.C, NEEDLEMAN P.
The discovery and function of cox-2.
The Journal of Rheumatology .1997, Vol 24 supplément 49
53. JOUZEAU JY, TERLAIN B, ABIB A.
Cyclooxygenases isoenzymes :how recent finding affect thinking about non steroidal anti-inflammatory drugs.
DRUGS 1997;53: 563-582
54. JUNI P, RUTJES A, DIEPPE AP.
Are selective COX-2 inhibitors superior to traditionnal non steroidal anti inflammatory drugs?
BMJ vol 324;juin 2002:1287-1288

55. KARGMAN SL, O'NEILL G, VICKERS P, EVANS JF, MANCINI JA, JOTHY S.
Expression of prostaglandin G/H synthase-1 and -2 protein in human colon cancer.
Cancer Research 1995;55 :2556-2559
56. KARIM A, TOLBERT D, HUNT L, HUBBARD RC, HARPER K.M, GEIS G.S.
Le célécoxib, un inhibiteur spécifique de cox-2, n'a pas d'effet significatif sur la
pharma-cocinétiq ue du Methotrédiate chez des patients atteints de PR.
The Journal of Rheumatology. 1999 Vol26 (N°12):2539-2543
57. KARIM A, TOLBERT D, PIERGIES A, HUBBARD R.C, HARPER K, WALLEMARK
C.B, SLATER M, GEIS G.S.
Celecoxib does not significantly alter the pharmacocineti cs or pothrombinetic.Effects
of warfarin in healthy subjects.
J Clin Pharmacol 2000; 40 :655-663
58. KISTLER T, M.AMBUHL P.
Renal safety of combined cyclooxygenase 2(cox-2) inhibitor and angiotensin 2
receptor blocker administration in mild volume depletion.
Swiss Med wkly 2001;131:193-198
59. LAINE L.
A randomized trial comparing the effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific
inhibitor with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with
osteoarthritis.
Gastroenterology 1999;117:776-783
60. LAMARQUE D.
Les anti cox-2 spécifiques. La fin de la toxicité des AINS?
Journées de Gastro-entérologie de l'Hôpital Mondor. 17/09/1999
61. LANZA F.L, RACK M.F, SIMON T.J, QUAN H, BOLOGNESE J.A, HOOVER M.E,
WILSON F.R, HARPER S.E.
L'inhibition spécifique de la cyclooxygénase 2 par le MK-0966 entraîne moins de
lésions Gastroduodénales que l'aspirine ou l'ibuprofène.
Aliment Pharmacol Ther 1999 ; 13 :761-767

62. LEESE P.T, HUBBARD R.C, KARIM A, ISAKSON P.C, YU S, GEIS G.S.
Effects of celecoxib : a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy Adults: a randomized controlled trial.
J Clin Pharmacol 2000; 40:124-132
63. LESER E.
Aux états-unis, Pharmacia ne peut plus prétendre que le célébrex a moins d'effets secondaires.
Le Monde : édition du 20 /06/02
64. LOO DT, COPANI A, PIKE CJ, WHITTEMORE ER, WALLECEWICZ AJ, COTMAN CW.
Apoptosis is induced by beta amyloid in cultured central nervous system neurons.
Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:7951-7955
65. MC KENNA F, BORENSTEIN D, WENDT H, WALLEMARK C, LEFKOWITH JB, GEIS GS.
Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee.
Scand J Rheumatol 2001;30:11-18
66. MARROGI A, PASS H.I, KHAN M, METHERY-BARLOW L.J, HARRIS C, GERWIN B.
Human mesothelioma samples over express both cyclooxygenase-2(cox 2) and inducible nitric oxide synthase(NSO 2): in vitro anti-proliferative effects of a cox-2 inhibitor.
Cancer Research 2000;60:3696-3700
67. MEHLISH DR, MILLS S, SANDLER A, YUAN W, DURY W, EHRICH E, SEIDENBERG B.
Ex vivo assay of cox-2 inhibition predicts analgesic efficacy in post-surgical dental pain with MK-966.
Clin Pharmacol Ther 1998;63:139
68. MERLIE JP, FAGAN D, MUDD J, NEEDLEMAN P.
Isolation and characterization of the complementary DNA for sheep seminal vesicle prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase).
J Biol Chem 1988;263:3550-3553

69. MIETTINEN S, FUSCO FR, YRJANHEIKKI J, KEINANEN R, HIRVOWEN T, ROIVAINEN R, NARHI M, HOKFELT T, KOISTINAHO J.
Spreading depression and focal brain ischemia induce cyclooxygenase-2 in cortical neurons through N-methyl-D-aspartic acid receptors and phospholipase A2.
Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:6500-6505
70. MORRISSON BW, FRICKE J, BROWN J, YUAN W, KOTEY P, MEHLISH D.
The optimal analgesic dose of rofecoxib. Overview of six randomized controlled trials.
J Am Dent Assoc 2000;131:1729-1731
71. MUKHERJEE D, NISSEN SE, TOPOL EJ.
Risk of cardiovascular events associated with selective cox-2 inhibitors.
JAMA august 22/29;2001 Vol 286 N°8
72. NANTEL F, MEADOW SE, DENIS D, CONNOLLY B, METTERS KM, GIAID A.
Immunolocalization of cyclooxygenase -2 in the macula densa of human elderly.
FEBS Lett 1999;457:475-477
73. O'BRIEN WF.
The role of prostaglandins in labor and delivery.
Clin Perinatol 1995;22:973-984
74. PAIRET M, NETTER P.
Inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase de type 2 (cox-2) : Intérêts et limites.
Thérapie 1999 ; 54 :433-445
75. PAIRET M, VAN RYN J.
Experimental models used to investigate the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 by non steroidal anti-inflammatory drugs.
Inflam Res 1998;47(suppl 2):S93-S101
76. PASINETTI GM, AISEN PS.
Cyclooxygenase-2 expression is increased in frontal cortex of alzheimer's disease brain.
Neuroscience 1998;87:319-324

77. PATTERSON R, BELLO A, LEFKOWITH J.
Immunologic tolerability profile of celecoxib.
Clinical Therapeutics Vol 21 N°12 1999:2065-2079
78. PICOT D, LOLL PJ, GARAVITO RM.
The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H2 synthase-1.
NATURE 1994;367:243-249
79. RAZ A, WYCHE A, SIEGEL N, NEEDLEMAN P.
Regulation of fibroblast cyclooxygenase synthesis by interleukin-1.
J Biol Chem 1998;263:3022-3028
80. RINGBOM T, HUSS U, STENHOLM A, FLOCK S, SKATTEBOL L, PERERA P,
BOHLIN L.
Cox -2 inhibitory effects of naturally occurring and modified fatty acids.
J Nat Prod 2001;64:745-749
81. SAWDY R, SLATER D, FISK N, KEITHDMONDS D, BENNETT P.
Use of a cyclooxygenase type 2 selective non steroidal anti inflammatory agent to
prevent preterm delivery.
The Lancet Juillet 1997 Vol 350:265-266
82. SCHNITZER TJ, TRUITT K, FLEISHMANN R, DALGIN P, BLOCK J, ZENG QI,
BOLOGNESE J, SEIDENBERG B, EHRICH W.E.
The safety profile tolerability and effective dose range of rofecoxib in the treatment of
rheumatoid arthritis.
Clinical Therapeutics Vol 21 N°10;1999:1688-1702
83. SHENG JG, ITO K, SKINNER DS, MRAK RE, ROVNAGHI CR, VAN ELDIK IJ,
GRIFFIN WS.
In vivo and in vitro evidence supporting a role for the inflammatory cytokine
interleukin-1 as a driving force in alzheimer pathogenesis.
Neurobiol Aging 1996;17:761-766
84. SIMON S, WEAVER A, GRAHAM D, KIVITZ A, LIPSKY P, HUBBARD R, ISAKSON
P, VERBURG K, YU S, ZHAO W, GEIS GS.
Anti inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid
arthritis. A randomized controlled trial.
JAMA 1999;282:1921-1928

85. SILVERSTEIN FR, FAICH G, GOLDSTEIN JL, SIMON LS, PINCUS T, WHELTON A, MAKUCH R, EISEN G, AGRAWAL N, STENSON WF, BURR AM, ZHAO W, KENT DJ, LEFKOWITH JB, VERBURG KM, GEIS GS.
Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus non steroidal anti inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis.
The CLASS Study :a randomized controlled trial.
JAMA sept 2000 Vol 284 N°10:1247-1255
86. SMITH JC, ZHANG Y, KOBOLDT CM, MUHAMMAD J, ZWEIFEL BS, SHAFFER A, TALLEY JJ, MASFERRER JL, SEIBERT K, ISAKSON PC.
Pharmacological analysis of cyclooxygenase –1 inflammation.
Proc Natl Acad Sci USA Vol 95 oct 1998:13313-13318
87. SOLERE P.
Le bon usage des anti cox-2 en rhumatologie.
FMC Hebdo N°136 janv 2002 :88-89
88. STACK E, DUBOIS RN.
Role of cyclooxygenase inhibitors for the prevention of colorectal cancer.
Gastroenterology Clinics of North America. Vol 30 N°4 Dec 2001:1001-1010
89. STEINBACH G, LYNCH PM, PHILLIPS RK, WALLACE MH, HALUK E, GORDON JB, WAKABAYASHI N, SAUNDERS B, SHEN Y, FUJIMURA T, SU LK, LEVIN B.
The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial polyposis.
N Engl J Med 2000;342(26):1946-1952
90. SWAN SK, RUDY DW, LASSETER KC, RYAN CF, BUECHEL KL, LAMBRECHT LJ.
Cox-2 inhibitors and renal function in the elderly persons receiving a low salt diet.
A Intern Med 2000;133:1-9
91. TANG CUYUE, SHOU M, MEI Q, RUSHMORE TH, RODRIGUES D.
Major role of human liver microsomal cytochrome P450 2C9 in the oxidative metabolism of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor.
The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2000;293:453-459

92. TRUITT K, SCHNITZER T, ETTINGER W.
Rofecoxib, a cox-2 specific inhibitor, had clinical efficacy and overall safety in treating Osteoarthritis patients 80 years and older.
14° EULAR CONGRESS 1999;glasgow 860
93. TRUITT K, SCHNITZER Y, FLEISCHMANN R, SEIDENBERG B, EHRICH E.
A two-part placebo and active comparator controlled study of rofecoxib in the treatment of rheumatoid arthritis: one year experience.
Ann Rheum Dis 2000;59:165
94. VAN RYN J, PAIRET M.
Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: pharmacology clinical effects and therapeutic potential.
Exp Opin Invest Drugs. 1997;6:609-614
95. VANE JR.
Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs.
Nat New Biol 1971;231:232-235
96. WALLACE K, MACNAUGHTON, CUSHING K.
Role of constitutive cyclooxygenase-2 in prostaglandin-dependent secretion in mouse colon in vitro.
The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2000;293:539-544
- 96.bis. WEST MJ, COLEMAN PD, FLOOD DJ, TRONCOSO JC.
Difference in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and alzheimer's disease.
LANCET 1994;344:769-772
97. WHELTON A, FORT JG, PUMA JA, NORMANDIN D, BELLO A, VERBURG KM.
SUCCESS 6 STUDY GROUP.
Cyclooxygenase-2 specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized controlled trial of celecoxif and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients.
American Journal of Therapeutics 2001;8:85-95
98. WHELTON A, SCHULMAN GS, WALLEMARK C, DROWER EJ, ISAKSON PC, VERBURG KM, GEIS GS.
Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly.
Arch Intern Med. Vol 160 mai 2000:1465-1470

99. WHELTON A, MAURATH C.J, VERBURG K.M, GEIS G.S.
Renal safety and tolerability of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor.
American Journal of Therapeutics 2000;7:159-175
100. WILLIAMS GW, HUBBARD RC, YU SS, ZHAO W, GEIS GS.
Comparaison of once-daily and twice-daily administration of celecoxib for the
treatment of osteoarthritis of the knee.
Clinical Therapeutics 2001. Vol 23 N°2:213-227
101. ZHAO SS, MC MILLEN JI, MARKENSON JA, DEDHIYA SD, ZHAO W, OSTERHAUS
JT, YU S.
Evaluation of the functional status aspects of health-related quality of life of
patients with osteoarthritis treated with celecoxib.
Pharmacotherapy 1999;19(11):1269-1278

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

TITRE :

COPRESCRIPTION COXIB/IPP : UNE ENQUETE RETRO ET PROSPECTIVE

RESUME :

Les AINS sont parmi les médicaments les plus utilisés dans le monde, avec 5% de prescription et 25 % des effets indésirables déclarés aux centres de pharmacovigilance, les plus fréquents étant les effets secondaires sur l'appareil digestif qui amènent souvent à la coprescription de protecteur gastrique.

Ce qui nous a intéressé dans ce travail, c'est d'essayer d'évaluer le taux de coprescription de protecteur gastrique avec ces nouvelles molécules que sont les coxibs, au travers d'une enquête rétro et prospective auprès de médecins généralistes.

Les résultats retrouvent un taux proche de 25% qui s'explique d'une part par la reconduction du protecteur gastrique chez les patients le prenant au long cours dans la moitié des cas et d'autre part un geste préventif pour risque digestif élevé.

Espérons que lorsque nous aurons plus de données, d'autres essais thérapeutiques ainsi que d'études de pharmacovigilance sur ces nouvelles molécules, nous maîtriserons mieux leur prescription et limiterons ainsi le surcoût qu'entraînent les coprescriptions.

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

- | | |
|------------------------|--------------------|
| - coxib | - AINS |
| - enquête | - coprescription |
| - protecteur gastrique | - cyclooxygénase-2 |
-

FACULTE DE MEDECINE DE LIMOGES