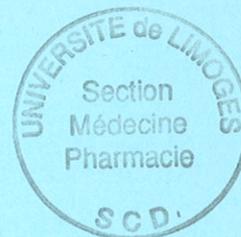


**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE**



ANNEE 2004



THESE N° 340 / 1

**A.I.N.S. ET EFFETS SECONDAIRES
GASTRO-INTESTINAUX
ACTUALISATION DES CONNAISSANCES
ET PERSPECTIVES D'AVENIR**

**THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 19 novembre 2004

PAR

Olivia FAURE épouse DAURIAC

Née le 29 mars 1975 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M.Jacques BUXERAUD ProfesseurPrésident

M.Jean-François LAGORCE Maître de conférences.....Juge

Mlle Fabienne BLANCHARD Docteur en pharmacie.....Juge

**« LE SOUVENIR
C'EST LA PRESENCE DANS L'ABSENCE,
LA PAROLE DANS LE SILENCE,
LE RETOUR SANS FIN D'UN BONHEUR PASSE AUQUEL LE CŒUR DONNE L'IMMORTALITE . »
LACORDAIRE.**

MAMAN, CE TRAVAIL EST POUR TOI.

A mon Grand-Père,
A Bonne Maman et Bon Papa.

Vous n'êtes plus là et vous me manquez

A Eva et Jérôme,

parce que je vous aime plus que tout.

A mon papa,

parce que tu m'as toujours guidée.

A Patrick, Thomas et Vincent,

en souvenir de tous les merveilleux moments de notre enfance.

A Kiki et Annick,

sachez la place immense que vous occupez dans mon cœur.

A Fâbienne,

car dans tous les sens du terme tu es unique.

A ma marraine,

tu as toujours su tenir ton rôle mieux que personne.

A ma grand-mère,

en souvenir des séances de devoirs acharnées.

A Camille, Nicolas et Charles,

votre présence, vos pitreries et vos sourires font tout oublier.

A ma belle famille,

pour votre accueil si chaleureux.

A Jean-François,

un grand merci pour votre Aide tout au long de ces années.

A toute ma famille et mes amis,

pour les extraordinaires moments passés ensemble et ceux que nous passerons encore.

....Sans oublier **Patrick et François**, mes deux incontournables génies de l'informatique, sans qui ce travail n'aurait pas vu le jour.

A Monsieur Jacques BUXERAUD,
Professeur de chimie organique et thérapeutique,

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.
Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée dans la réalisation de ce travail.

A Monsieur Jean-François LAGORCE,
Maître de Conférences habilité à diriger des recherches,

Vous avez eu la gentillesse de m'encourager et d'accepter de juger ce travail.
Veuillez trouver l'expression de ma sincère gratitude.

A Mademoiselle Fabienne BLANCHARD,
Docteur en pharmacie,

C'est avec beaucoup de plaisir, de joie et d'émotion que je vous compte parmi les membres de ce jury.
Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE - CRYPTO GAMIE

BROSSARD Claude

PHARMACIE GALENIQUE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

GHESTEM Axel

BOTANIQUE - CRYPTO GAMIE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

LOUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

ROGEZ Sylvie

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--------------------------|------------------------------------|
| ALLAIS Daovy | PHARMACOGNOSIE |
| BASLY Jean-Philippe | CHIMIE ANALYTIQUE |
| BATTU Serge | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE |
| CALLISTE Claude | BIOPHYSIQUE |
| CARDI Patrice | PHYSIOLOGIE |
| CLEDAT Dominique | CHIMIE ANALYTIQUE |
| COMBY Francis | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| DELEBASSEE Sylvie | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE |
| DREYFUSS Marie-Françoise | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE |
| EA KIM Leng | PHARMACODYNAMIE |
| FAGNERE Catherine | CHIMIE ORGANIQUE |
| FROISSARD Didier | BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE |
| FOURNIER Françoise | BIOCHIMIE |
| JAMBUT Anne Catherine | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| LAGORCE Jean-François | CHIMIE ORGANIQUE |
| LARTIGUE Martine | PHARMACODYNAMIE |
| LIAGRE Bertrand | SCIENCES BIOLOGIQUES |
| LOTFI Hayat | TOXICOLOGIE |
| MARION-THORE Sandrine | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| MOREAU Jeanne | IMMUNOLOGIE |
| PARTOUCHE Christian | PHYSIOLOGIE |
| ROUSSEAU Annick | BIOMATHEMATIQUE |
| SIMON Alain | CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE |
| TROUILLAS Patrick | BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE |
| VIANA Marylène | PHARMACIE GALENIQUE |
| VIGNOLES Philippe | INFORMATIQUE |

PROFESSEUR CERTIFIE

| | |
|----------------------|---------|
| MARBOUTY Jean-Michel | ANGLAIS |
|----------------------|---------|

1-DEFINITION.

1-1-LA REACTION INFLAMMATOIRE AIGUE NON SPECIFIQUE.

1-2-L'INFLAMMATION CHRONIQUE.

2-LES DIFFERENTS COMPOSES INTERVENANT SUR LA REACTION INFLAMMATOIRE.

2.1.LES CELLULES DE L'INFLAMMATION.

2.1.1. Les polynucléaires neutrophiles.

2.1.2. Les phagocytes mononucléés.

2.1.3. Les polynucléaires éosinophiles.

2.1.4. Les basophiles et mastocytes.

2.1.5. Les plaquettes et les cellules endothéliales.

2.1.6. Les fibroblastes.

2.1.7. Les lymphocytes.

2-2-LES MEDIATEURS DE L'INFLAMMATION.

2-2-1-Les médiateurs plasmatiques.

2-2-1-1 : Système des kinines.

2-2-1-2 : Système du complément.

2-2-1-3- La fibrine.

2-2-2-Les médiateurs cellulaires.

2-2-2-1-Système des eicosanoïdes.

2-2-2-1-1-Prostaglandines et cyclooxygénases.

A-LES PROSTAGLANDINES.

a-LA CLASSIFICATION DES PROSTAGLANDINES.

- Classe des Prostaglandines.
- Série des prostaglandines.

b-SYNTHESE DES PROSTAGLANDINES.

-Libération d'acide arachidonique.

-Voie de la cyclooxygénase.

c-ROLE DES PROSTAGLANDINES.

B- LES CYCLOOXYGENASES.

a-BIOLOGIE MOLECULAIRE.

b-LOCALISATIONS TISSULAIRES BASALES.

- COX-1
- COX-2
- c-REGULATION DE L'EXPRESSION.
- d-STRUCTURE DES COX.
 - o -Structure de la COX-1.
 - o -Différences entre COX-1 et COX-2.

2-2-2-1-2-Les leucotriènes.

2-2-2-1-3-LE PAF : Platelet Activating Factor.

2-2-2-1-4-Les cytokines.

a-L'IL-1.

b-Les interférons (INF)

c-le TNF α .

2-2-2-1-5-Radicaux libres oxygénés.

3-LE MECANISME D'ACTION DES AINS.

4-ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE DES AINS.

4-1-LA NOUVELLE CLASSIFICATION DES AINS.

4-1-1- Les inhibiteurs sélectifs de la COX-1.

4-1-2- Les inhibiteurs non sélectifs.

a- Dérivés pyrazolés : phénylbutazone (BUTAZOLIDINE).liste 1

b- Dérivés indoliques. liste 1

c- Dérivés de l'acide propionique.

d-Dérivés de l'acide anthranilique ou fénamates.

e- Dérivés de l'oxicam.

f- Les Cétones.

4-1-3- Les inhibiteurs préférentiels.

4-1-4- Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2.

4-2- PHARMACOLOGIE.

4-2-1- Action antipyrétique.

4-2-2- Action anti-inflammatoire.

4-2-3- Action antalgique.

4-2-4- Action antiagrégante.

4-3- LES INDICATIONS.

4-3-1- Groupe 1 : les pyrazolés, inscrit sur la liste 1.

4-3-2- Autres AINS de la liste 1 : Piroxicam, Meloxicam, Indocid.

4-3-3- AINS de la liste 2 : Nifluril, Voltarène, Surgam, Profénid...

4-3-4- Les AINS antalgiques et l'aspirine.

4-4-CONTRE-INDICATIONS ETINTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.

4-4-1- Contre-indications.

4-4-2- Interactions médicamenteuses.

4-4-2-1- Les interactions majeures.

a-Communes aux AINS.

b- Particulières.

4-4-2-2- Les interactions mineures.

4-5- LES EFFETS INDESIRABLES DES AINS.

4-5-1- Les effets indésirables digestifs.

4-5-1-1- Une double agression.

4-5-1-2- Les dommages gastriques acides non liés à l'inhibition de la

cyclooxygénase.

a- Par effet direct.

b- Par effet indirect.

4-5-1-3- Effets liés à l'inhibition des PG.

a- Dommages muqueux digestifs.

-Effets sur le mucus.

- Effets sur le flux sanguin muqueux (FSM).

- Production de radicaux libres.

- Localisation anatomique.

b- Rôle des iso-enzymes de la cyclooxygénase.

4-5-1-4- Les lésions digestives induites par les AINS.

a- Au niveau gastro-duodéal.

- Les effets indésirables mineurs.

- Les effets indésirables graves .

b- Au niveau œsophagien ou intestinal .

- Les effets indésirables mineurs.

- Les effets indésirables majeurs.

c- Les facteurs favorisants et groupes à risque.

d-Comparaison de la tolérance digestive de divers AINS.

- Les études.

- Les résultats.

4-5-2- Les autres effets.

4-5-2-1- Hépatiques.

4-5-2-2- Dermatologiques.

4-5-2-3- Hypersensibilité.

4-5-2-4- Rénaux.

4-5-2-5- Hématologiques.

4-5-2-6- Neurosensoriels et neuropsychiques.

4-5-2-7- Gynéco-obstétricaux.

4-5-2-8- Les risques infectieux.

5-LE ROFECOXIB : VIOXX®

5-1-PRESENTATION.

5-1-1-Structure du rofécoxib.

5-1-2-Indications.

5-2-PHARMACOLOGIE.

5-2-1-Absorption.

5-2-2- Distribution.

5-2-3-Métabolisme.

5-2-4-Excrétion.

5-2-5-Effets de la nourriture et des antiacides.

5-3-TOXICOLOGIE.

5-3-1-Cancérogenèse, mutagenèse et effet sur la fertilité.

5-3-2-Effets tératogéniques.

5-3-3-Effets non-tératogéniques.

5-3-4-Mère allaitante.

5-3-5-Populations spéciales

5-4-INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.

5-5-CONTRE-INDICATIONS.

5-6-MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI.

5-7-EFFETS INDESIRABLES.

5-8-ETUDES.

5-8-1-Soulagement des symptômes de l'arthrose.

5-8-1-1-Vioxx® vs ibuprofène

5-8-1-2-Résultats.

5-8-1-3-VIOXX® chez les patients très âgés.

5-8-1-4-Caractéristiques pathologiques et démographiques des patients.

5-8-2-Tolérance générale.

5-8-3-Tolérance gastro-intestinale.

5-8-3-1-Endoscopie gastro-duodénale chez des sujets sains.

5-8-3-2-Endoscopie gastro-duodénale chez des patients souffrant d'arthrose.

5-8-3-3-P.U.S. de la partie haute du tractus digestif chez des patients souffrant d'arthrose.

5-8-4-Tolérance rénale.

5-8-5-Tolérance hépatique.

6-LE CELECOXIB : CELEBREX*.

6-1-FORME ET PRESENTATION.

6-2-PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES.

6-2-1-Absorption.

6-2-2-Distribution.

6-2-3-Métabolisation et élimination.

6-2-4-Effets sur la nourriture et les anti-acides.

6-3-TOXICOLOGIE .

6-3-1- Carcinogénèse, mutagénèse et conséquence fertilité.

6-3-2- Effets sur la grossesse.

6-3-3-Mère allaitante.

6-3-4-Populations spéciales.

6-3-4-1- Effet de l'âge : sujets jeunes versus sujets vieux.

6-3-4-2- Effets chez des sujets avec une fonction rénale réduite.

6-3-4-3- Effet chez des patients avec une insuffisance hépatique

modérée.

6-4-INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES .

6-5-CONTRE-INDICATION.

6-6-RECAUTIONS D'EMPLOI.

6-7-EFFETS INDESIRABLES.

6-8-ETUDES.

6-8-1-CELECOXIB VS DICLOFENAC.

6-8-1-1- Patients et méthodes.

6-8-1-1-1- Etude de la population.

6-8-1-1-2- Méthodes.

6-8-1-1-3- Evaluation.

6-8-1-2- Résultats.

6-8-1-2-1- Caractéristiques des patients.

6-8-1-2-2- Evaluation de l'arthrose.

6-8-1-2-3- Innocuité du produit.

6-8-1-2-4- Tolérance.

6-8-1-3- Commentaires.

7-CELECOXIB VS ROFECOXIB.

7-1-PATIENTS ET METHODES.

7-1-1- Profil de la méthode.

7-1-2- Critères d'inclusion et d'exclusion.

7-1-3- Conduite de l'étude.

7-1-4- Points de contrôles.

7-1-5- Evaluation de l'efficacité et de la sécurité.

7-2- RESULTATS.

7-2-1- Efficacité.

7-2-2- Sécurité du produit.

7-3- COMMENTAIRES.

8-INHIBITEURS DE LA CYCLOOXYGENASE DE TYPE 2 : PERSPECTIVES D'AVENIR.

8-1-NOUVELLES INDICATIONS THERAPEUTIQUES POTENTIELLES DES INHIBITEURS DE LA COX-2.

8-1-1-Accouchement prématuré.

8-1-2-Cancer rectocolique.

8-1-3-Maladie d'Alzheimer.

8-2- NOUVELLES MOLECULES.

8-2-1-LE VALDÉCOXIB.

8-2-2-L'ÉTORICOXIB.

9-ANNEXE

9-1-RETRAIT VOLONTAIRE DU VIOXX®

9-2-CONDUITES A TENIR POUR LES UTILISATEURS DU VIOXX®

9-3-LES AUTRES COXIBS

9-3-1-CELEBREX®

9-3-2-BEXTRA® ; VALDECOXIB

9-3-3-DYNASTAT® ; PARECOXIB

10-CONCLUSION :

1-DEFINITION.

L'inflammation constitue certainement la modalité réactionnelle la plus fréquente en pathologie. (1)

Le terme d'inflammation désigne l'ensemble des réactions locales et générales, humorales et tissulaires, mettant en jeu l'organisme face à des agressions de diverses causes (mécanique, chimique, néoplasique, allergique ou infectieuse).

Ces agressions peuvent porter atteinte à l'intégrité biologique de l'organisme.

Ce phénomène réactionnel physiologique traduit la rencontre et l'affrontement de deux protagonistes :

- un agresseur, exogène ou endogène
- un agressé, l'organe ou l'organisme.

La réaction inflammatoire se déroule dans tous les tissus ou organes, et est habituellement réversible. Mais, elle peut être perturbée dans certaines circonstances encore mal définies, et aboutir à un état inflammatoire chronique dont l'exemple type est la polyarthrite rhumatoïde.

(2)

1-1-LA REACTION INFLAMMATOIRE AIGUE NON

SPECIFIQUE.(3)

La réaction inflammatoire est utilisée par les organismes supérieurs pour se défendre contre une agression étrangère et maintenir leur intégrité. Si l'«étranger» est rencontré pour la première fois, l'organisme met en place un système de défense pour l'éliminer rapidement lors d'une prochaine rencontre. Cette réaction inflammatoire «exogène» est dite non spécifique car elle ne met pas en jeu les cellules immunologiquement compétentes, les lymphocytes. Elle concerne les affections liées aux premières rencontres: bactéries, virus, parasites, tissus et cellules endommagés.

Par ailleurs, les maladies inflammatoires rencontrées couramment en médecine ne sont pas la conséquence d'une rencontre avec des agents étrangers et impliquent des phénomènes de déclenchement différents: antigène anormal, en trop grande quantité, lymphocyte anormalement activé, anticorps anormaux ou en trop grande quantité, complexes immuns; elles peuvent être appelées réactions inflammatoires « endogènes ».

Dans les deux circonstances, exogène et endogène, les systèmes mis en jeu sont les mêmes:

- modifications vasculaires puis activation de cellules circulantes dirigées vers la présence «étrangère» ou anormale pour l'éliminer. Toutes ces étapes, théoriquement bénéfiques pour l'organisme, utilisent des armes destructives qui peuvent être délétères si la réaction inflammatoire n'est pas contrôlée.

Observée par les Égyptiens, puis par les Grecs, la réaction inflammatoire fut décrite par Celsius au Ier siècle après J.-C. : « *Rubor et tumor cum calore et dolor et functio laesa* ». Elle sembla ensuite tomber dans l'oubli et fut redécouverte par les pathologistes du XIXe siècle, Virchow, Ehrlich, Metchnikoff et Cohnheim, grâce à une approche scientifique: des études expérimentales sur des modèles animaux comportant pour la première fois l'utilisation du microscope. Ces auteurs reconnurent l'importance des petits vaisseaux, leur dilatation, la fuite plasmatique, la migration des leucocytes vers l'espace périvasculaire, leur traversée des petits vaisseaux dilatés (diapédèse), leur rencontre avec l'agent étranger et sa phagocytose. Par la suite, les travaux d'Ehrlich et de Metchnikoff établirent le lien entre la réaction inflammatoire et la réponse immunitaire.

Une action inflammatoire peut se décomposer en cinq étapes:

- la reconnaissance de l'agent « étranger » ou considéré comme anormal (endogène) déclenche la réaction,
- au niveau du vaisseau, des composants plasmatiques activent des systèmes protéolytiques entraînant vasodilatation, fuite plasmatique et douleur,
- l'activation des cellules endothéliales des veinules post-capillaires et des cellules circulantes (polynucléaires neutrophiles puis monocytes) qui s'arrêtent puis migrent à travers l'endothélium vers le tissu sous-jacent où se trouve l'agent étranger,
- les cellules ayant migré libèrent des médiateurs participant à la phagocytose et capables d'induire des réactions à distance: synthèse des protéines de la phase aiguë, réinduction de l'hématopoïèse et fièvre,
- réparation du tissu blessé et mémorisation de l'agent étranger par des macrophages d'une part, et lymphocytes B et T, d'autre part.

Le passage à une inflammation chronique n'a lieu que si l'organisme n'a pas su éliminer l'agent étranger. Il entraîne une destruction tissulaire; toutes les cellules (macrophages, lymphocytes, neutrophiles et cellules fibroblastiques résidentes) restent plus ou moins activées.

| LES DIFFERENTS SYSTEMES PROTEOLYTIQUES ACTIVES | |
|---|--|
| <u>Système</u> | <u>Protéines plasmatiques</u> |
| Système contact impliquant le facteur Hageman | <ul style="list-style-type: none"> - Facteur Hageman ou facteur XII - Prékallicréine - Facteur XI - Kininogène de haut poids moléculaire |
| Système de la voie alterne du complément | <ul style="list-style-type: none"> - C3 |
| Système de la coagulation | <ul style="list-style-type: none"> - Facteurs de la coagulation |
| Système fibrinolytique | <ul style="list-style-type: none"> - Fibrinogène |
| | |

1-2-L'INFLAMMATION CHRONIQUE.(4)

Que ce soit chez l'animal en pathologie expérimentale ou chez l'homme en observation clinique, l'inflammation chronique est extrêmement fréquente, peut être plus fréquente que l'inflammation aiguë. Sa définition est cependant difficile à établir; le meilleur critère qui permet de la caractériser est sa durée étalée sur des mois ou des années. Elle peut d'ailleurs se prolonger tout au long de la vie de l'individu.

Le mode de début de l'inflammation chronique est variable suivant qu'elle succède à une phase d'inflammation aiguë ou, éventuellement la plus fréquente, qu'elle est chronique d'emblée.

A la différence de ce qui se passe dans l'inflammation aiguë, les phénomènes vasculaires et cellulaires ne se succèdent pas ici dans le temps mais coexistent tout au long de l'évolution de telle sorte qu'il convient de parler non pas de phase vasculaire et de phase cellulaire, mais de composantes vasculaires et cellulaires. A ces phénomènes vasculaires et cellulaires s'associent très tôt dans l'évolution des phénomènes de destruction tissulaire et de réparation. Les premiers relèvent de l'intervention des cellules de l'inflammation et de leurs produits (médiateurs, enzymes, ...), ainsi parfois que de l'activation des cellules propres des tissus où se produit la réaction inflammatoire. L'inflammation chronique évolue par poussées sur des années; lors de ces dernières, on observe les éléments décrits dans l'inflammation aiguë.

L'inflammation chronique est caractérisée morphologiquement par une infiltration constante de cellules mononuclées, macrophages, lymphocytes T et B et plasmocytes. Il s'y associe une prolifération vasculaire et fibroblastique importante.

2- LES DIFFERENTS COMPOSES INTERVENANT SUR LA REACTION INFLAMMATOIRE.

Directement ou indirectement, l'activation de différents systèmes est déclenchée par le stimulus phlogogène étant à l'origine d'une altération des protéines tissulaires. Ces systèmes provoquent la libération de substances dites médiateurs de l'inflammation qui peuvent faciliter son évolution.

Au cours de la réaction inflammatoire, on constate au niveau de la lésion, l'afflux précoce et massif de cellules qui proviennent de la périphérie et qui émigrent du sang circulant vers le foyer inflammatoire. Ce sont les cellules polynucléées (neutrophiles, éosinophiles, basophiles), les plaquettes, les cellules mononucléées (lymphocytes, macrophages) ainsi que les mastocytes d'origine tissulaire.

Quels que soient le stimulus et le type de réaction, il y a mise en jeu de facteurs vasculaires ou humoraux et de facteurs cellulaires . (5)

2.1. LES CELLULES DE L'INFLAMMATION.

2.1.1. Les polynucléaires neutrophiles.

Ils proviennent de cellules spéciales de la moelle osseuse (myéloblastes).

Ce sont des cellules terminales qui ne peuvent pas se multiplier et qui ont un très faible potentiel de synthèse protéique.

Ces cellules peuvent se mouvoir de façon indépendante. D'origine sanguine, les polynucléaires traversent les parois vasculaires par diapédèse.

Ils possèdent deux fonctions importantes:

- Protéger l'organisme contre l'invasion bactérienne.
- débarrasser l'organisme des tissus morts ou lésés.

Les polynucléaires neutrophiles sont présents dans la plupart des inflammations aiguës mais aussi dans certaines inflammations chroniques.

Ils ont une grande importance fonctionnelle liée à la grande variété de leurs récepteurs de surface, à leur capacité de phagocytose et aux substances toxiques qu'ils sont à même de produire et de libérer: radicaux libres oxygénés, monoxyde d'azote, enzymes hydrolytiques...

Parmi les récepteurs de surface, les plus importants dans l'inflammation sont:

- les récepteurs chimiotactiques dont dépend l'attraction des polynucléaires vers le site de la réaction inflammatoire,
- les récepteurs pour les molécules d'adhésion qui permettent leur migration transendothéliale,
- les récepteurs pour les opsonines qui permettent la phagocytose des substances opsonisées et donc leur destruction intracellulaire.

Les polynucléaires synthétisent toute une série, de produits qui agissent intracellulairement sur les substances phagocytées mais aussi dans le milieu extracellulaire où elles sont éventuellement libérées. Ces produits sont stockés dans deux types de granules cellulaires, les granules primaires azurophiles (lysosomes) et les granules secondaires ou spécifiques .(6)

2.1.2. Les phagocytes mononucléés.

Les macrophages peuvent être activés par de nombreux micro-organismes et par les endotoxines bactériennes (bactéries Gram négatif) de nature lipopolysaccharidique.

Ils sécrètent alors de nombreux médiateurs tels les prostaglandines, les leucotriènes, le PAF, des interleukines (IL) comme IL-1, IL-6, IL-8 ou le TNF- α , des protéases et des radicaux libres oxygénés.

Le plus souvent, ils sont activés par un mécanisme immunologique.

Les macrophages font partie des cellules appelées CPA (cellules présentant l'antigène) dont le rôle est de présenter l'antigène aux lymphocytes B ou T. Parmi ces cellules CPA, on trouve les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules de Langerhans, les cellules dendritiques des follicules.

Les macrophages possèdent de nombreux récepteurs membranaires, en particulier le récepteur du fragment Fc des immunoglobulines et les récepteurs pour les produits dérivés du C3 du complément, CRI pour C3a et CR3 pour le C3b inactivé. Toutes ces cellules expriment à leur surface des produits de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (C.M.H.). Elles vont phagocyter l'antigène présent, le dégrader plus ou moins dans les phagolysosomes et réexprimer une partie de cet antigène au voisinage des produits de classe II du C.M.H. Les lymphocytes B ou T reconnaissent en même temps l'antigène étranger plus ou moins dégradé et les antigènes de classe II du C.M.H., ce qui provoque le démarrage de la réponse

immunitaire. Les lymphocytes T vont sécréter la cytokine et les cellules T activées soutiennent la production d'anticorps par les B. Tous ces facteurs libérés au point où se situe la réaction inflammatoire concourent à augmenter les signes classiques: tuméfaction, rougeur, chaleur et douleur.

Les macrophages constituent une population hétérogène qui, au cours de leur développement, acquièrent de nombreux récepteurs membranaires, des fonctions métaboliques ainsi que des propriétés cytotoxiques et bactéricides qui seront activées par de nombreux stimuli tels que les infections bactériennes ou parasitaires.

Le monocyte est une cellule sanguine dérivant du promonocyte qui lorsqu'il quitte le sang pour les tissus, se transforme ou se différencie en macrophage et selon l'organe où il se trouve, il prend le nom d'histiocyte, de cellule de Küpfer, d'ostéoclaste, de cellule de la microglie, de cellule de type A de la synoviale...

Les composés activant cette différenciation sont l'interféron α (IFN- α), la vitamine E et les CSF (colony stimulating factors). Les macrophages et les neutrophiles sont très sensibles aux variations de concentration des facteurs chimiotactiques. La migration à travers les tissus lésés est facilitée par la sécrétion par les phagocytes de protéases neutres (élastase, collagénase, cathepsine), rapidement libérées après le stimulus chimiotactique, qui détruisent les tissus environnants.

2.1.3. Les polynucléaires éosinophiles.

Dans un grand nombre de maladies inflammatoires, une augmentation de l'éosinophilie sanguine et/ou tissulaire est observée dans les zones lésionnelles.

Les éosinophiles portent à leur surface de nombreux récepteurs permettant leur mise en jeu par les ligands correspondants (récepteur Fc, CRI, CR3, récepteur C5a, récepteurs pour certaines cytokines, récepteurs pour leucotriènes, facteurs chimiotactiques spécifiques produits par les basophiles et les mastocytes).

Les éosinophiles, bien que capables de phagocytose, interviennent surtout par dégranulation et libération de leur contenu granulaire à activité cytotoxique, non seulement sur les parasites mais aussi sur les cellules propres de l'organisme, ce qui permet d'expliquer au moins une partie des lésions du syndrome d'hyperéosinophilie (6).

2.1.4. Les basophiles et mastocytes.

Les basophiles et les mastocytes interviennent surtout dans l'hypersensibilité de type I à IgE.

Ces cellules peuvent être activées par la chaleur, l'exposition au soleil, le collagène altéré et surtout par la fixation d'immunoglobulines E (IgE) ayant fixé l'antigène.

Ces mastocytes sont des cellules qui se trouvent au niveau de la peau et des muqueuses et qui interviennent très largement dans les réactions allergiques. En effet, après activation et

dégranulation immédiate, elles libèrent de nombreux composés très actifs.

Ce sont tout d'abord des substances pro-inflammatoires préformées, présentes dans les granules, telles que l'histamine, la sérotonine et la bradykinine.

L'histamine provoque la contraction des muscles lisses, l'augmentation du flux sanguin et l'augmentation de la perméabilité capillaire.

La sérotonine est sécrétée par les mastocytes et les plaquettes. Elle provoque une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité des capillaires et une bronchoconstriction.

Les granules contiennent également des enzymes protéolytiques provoquant des lésions tissulaires et des facteurs chimiotactiques pour les neutrophiles et les éosinophiles (NCF et ECF-A).

Tous ces facteurs préformés dans les granules interviennent dans l'amplification de la réaction inflammatoire.

Puis, des médiateurs néoformés à partir de l'acide arachidonique des phospholipides membranaires sont libérés: prostaglandines, thromboxanes, leucotriènes et PAF.

Le PAF est libéré par les mastocytes, les plaquettes et les macrophages. Il induit l'agrégation plaquettaire, une augmentation de la perméabilité des capillaires, une bronchoconstriction, une vasodilatation et une dégranulation supplémentaire des mastocytes.

Si le nombre de mastocytes concernés est faible, l'intensité de l'inflammation est limitée et la réparation tissulaire s'effectue normalement. Par contre, si la libération de médiateurs est trop intense, la réaction inflammatoire s'amplifie.

2.1.5. Les plaquettes et les cellules endothéliales.

Les plaquettes sont produites par les mégacaryocytes. Elles contiennent des granules dont le contenu est libéré et sécrété en réponse à de nombreux stimuli. Les granules denses (8) contiennent de l'ADP et de l'ATP, de la sérotonine et des ions calcium alors que les granules (α) contiennent des facteurs de croissance, le facteur de Willebrand, le facteur V, du fibrinogène, le facteur XIII, la thromboglobuline et le facteur anti- héparinique.

Après activation, les plaquettes sanguines adhèrent à la surface mouillable (cellules lésées de l'endothélium vasculaire) en présence de calcium et du facteur de Willebrand (facteur plasmatique). Les plaquettes peuvent être également activées par d'autres composés tels que la thrombine formée à partir de la cascade de la coagulation, le collagène et l'ADP. Elles subissent alors des modifications morphologiques (entrée d'eau, migration des granules au centre des cellules et des tubules à la périphérie, émission de pseudopodes) et se mettent à sécréter différentes substances:

α -excrétion de 4 facteurs particuliers:

- F_{2P} qui augmente la thrombinoformation,
- F_{3P} (phospholipide), indispensable au déroulement de la coagulation sanguine,
- F_{4P} capable d'inhiber les facteurs antithrombine comme l'héparine,
- F XIII, ou facteur stabilisant de la fibrine.

b-excrétion de composés ayant un pouvoir agrégant tels que l'acide arachidonique et ses dérivés d'oxydation (thromboxane A₂, leucotriènes, prostaglandines E₂) ou le GMP cyclique.

c-excrétion de composés ayant un pouvoir anti-agrégant tel que l'AMP cyclique.

d-excrétion de catécholamines (adrénaline, noradrénaline).

Les plaquettes agrégées libèrent également d'autres médiateurs de l'inflammation tels que l'histamine, la sérotonine, le PAF (platelet activating factor) et le PDGF (platelet derived growth factor).

Puis, les plaquettes émettent des pseudopodes et s'agrègent les unes aux autres. Ce phénomène réversible au début devient vite irréversible: c'est l'agrégation plaquettaire ou l'hémostase primaire qui est capable de colmater les petites brèches.

Les capillaires sont formés de cellules endothéliales unies entre elles par des desmosomes qui les maintiennent en contact étroit. Ces cellules endothéliales sont entourées à l'extérieur de la lumière vasculaire par une membrane sélective composée d'un type de collagène particulier et appelée membrane basale. La diapédèse est le passage de cellules à travers la paroi intacte d'un vaisseau. Lorsque les cellules endothéliales se contractent sous l'influence des médiateurs pro-inflammatoires, la continuité de la paroi n'est plus assurée et ceci permet l'exsudation plasmatique de nombreux composés et la migration extravasculaire de nombreuses cellules.

Dans les espaces extravasculaires, on retrouve des anticorps, les composants du complément, les facteurs de la coagulation, les kininogènes et kinines, les protéines de la phase aiguë, les

interleukines et les interférons. On retrouve également de nombreuses cellules telles que les polynucléaires neutrophiles, les basophiles et les éosinophiles, les monocytes et les leucocytes.

2.1.6. Les fibroblastes.

Dans le cas de l'inflammation, ils interviennent dans les phénomènes de réparation des lésions tissulaires.

Ils sont attirés du tissu conjonctif de voisinage vers le foyer inflammatoire par chimiotactisme sous l'influence de substances libérées à partir de ce dernier: collagène de type I et peptides qui en dérivent, élastine et peptides libérés à partir d'elle sous l'influence des enzymes à activité élastasique, fibronectine... Les facteurs chimiotactiques libérés par les cellules inflammatoires interviennent également ainsi que ceux libérés par les systèmes d'activation plasmatique (C5a).

Il est vraisemblable que l'acide hyaluronique produit dès le début des phénomènes de réparation, aide à la migration des fibroblastes, tandis que la fibronectine favoriserait l'attachement, l'étalement et la prolifération des fibroblastes eux-mêmes .

2.1.7. Les lymphocytes.

Les lymphocytes occupent une place dans l'immunité, qu'elle soit acquise (lymphocytes T et B) ou naturelle (lymphocytes cytotoxiques et cellules NK).

Ils interviennent dans l'étiologie de nombreuses affections rhumatismales et donc en amont de la réaction inflammatoire .

2-2-LES MEDIATEURS DE L'INFLAMMATION.

2-2-1-Les médiateurs plasmatiques.

2-2-1-1 : Système des kinines.

Les kinines sont des protéines sériques activées séquentiellement et dont les produits de clivage (bradykinines) ont des propriétés vaso-actives .(8)

Il existe plusieurs types de kinines dont :

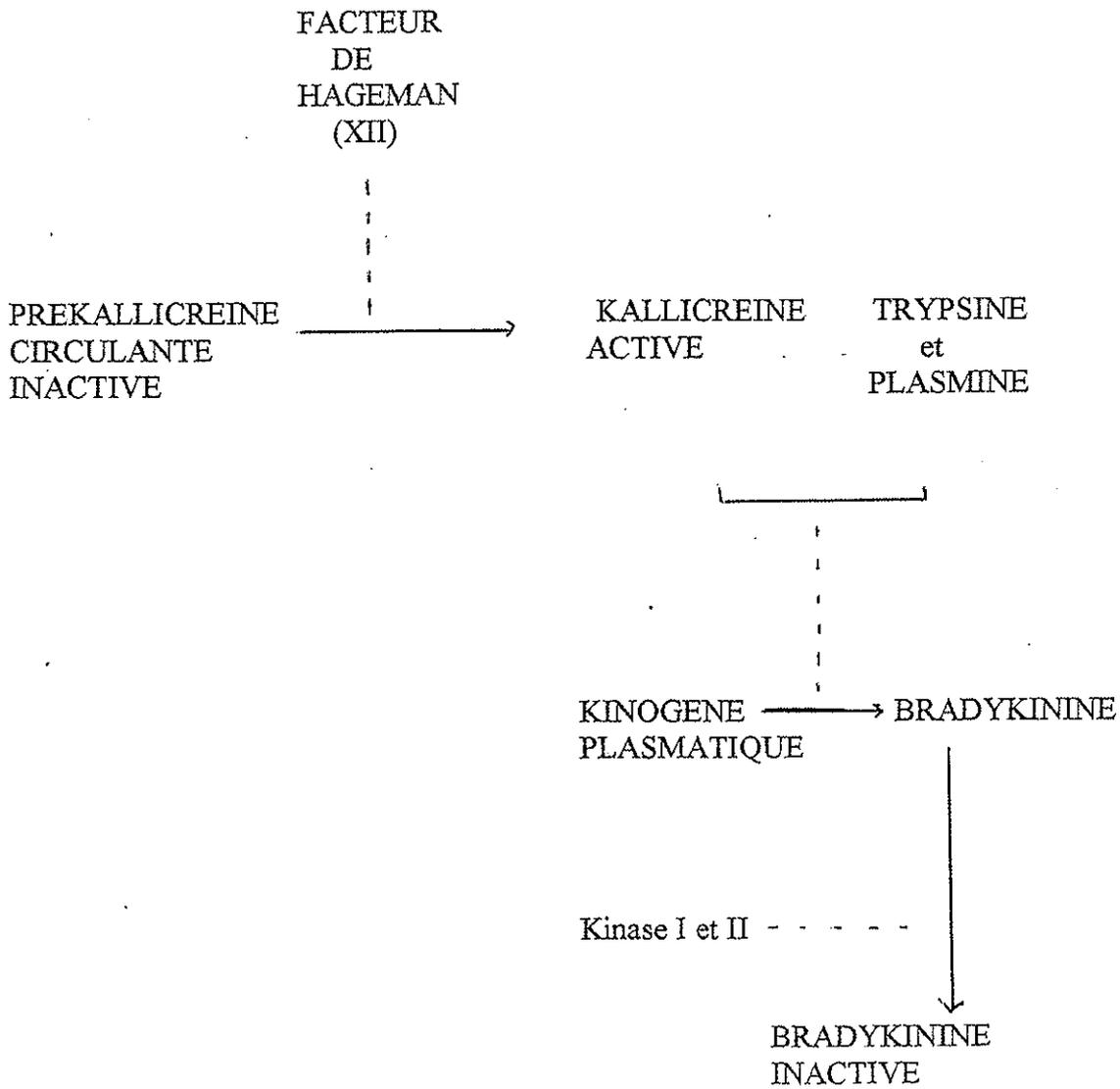
- les plasmatiques: bradykinine,
- les tissulaires: lysylbradykinine
méthionine lysylbradykinine.

Les kinines sont des oligopeptides de faible poids moléculaire.

Ils résultent de l'activation de précurseurs plasmatiques ou tissulaires, appelés kininogènes (polypeptides), respectivement de haut et de bas poids moléculaire.

L'activation se fait grâce à l'intervention d'enzymes spécifiques, les kininogénases: kallicréine, trypsine, plasmine.

La libération des kinines à partir des kininogènes, synthétisés par le foie, nécessite une cascade de réactions:



La demi-vie des kinines est courte.

Les kinines sont inactivées par les kininases.

Ces dernières sont retrouvées dans le plasma et les tissus. (9)

Il existe deux types de kininases :

- kininase I : inhibe les propriétés chimiotactiques et l'histamino-libération des fractions C_{3a} et C_{5a} du complément.

- kininase II . enzyme de conversion de l'angiotensine I

ROLES DES KININES:

a- dilatation des petits vaisseaux.

b- augmentation de la perméabilité capillaire (surtout les veines), par action sur les cellules endothéliales.

Cette augmentation est indépendante de l'histamine.

Pendant cette action, il se forme l'œdème extravasculaire.

c- à forte concentration, les kinines provoquent la dégranulation des mastocytes, et la libération des catécholamines .

d- contraction lente des muscles lisses,

e- régulation hydrosodée au niveau rénal. (10)

Il existe de plus des inter-relations entre le système des kinines et les autres systèmes de l'organisme. (11)

- les kinines peuvent agir sur la formation des PG, en activant la phospholipase A_2 .
- relation avec le complément: activation du complément, en particulier des fractions C_{3a} et C_{5a} (facteurs chimiotactiques).
- relation avec le facteur XII de coagulation.

2-2-1-2 : Système du complément.

Le complément est un système multienzymatique composé de neuf constituants majeurs nommés C et numérotés de C1 à C9. Son activation est anticorps dépendante : les immunoglobulines agrégées, telles que celles des complexes immuns, possèdent une affinité élevée pour le fragment C1q de la protéine C1 fixant les mannanes. Cette fixation de C1q change la conformation de C1 et entraîne une activation de C1r et de C1s, qui clivent la protéine sérique C4 en fragments C4a et C4b et la C2 en C2a et C2b. Le fragment C2a reste associé à C4b et forme ainsi la C3 convertase. Cette dernière clive enfin C3 en deux fragments, dont le fragment réactif C3b. Le complexe C4b2a3b ou C5 convertase clive à son tour C5 en C5a et C5b. C5b s'associe successivement aux facteurs C6,7,8,9 pour former le complexe lytique C5b,6,7,8,9.

La suite de cette cascade entraîne la lyse de l'antigène sur lequel était fixé l'anticorps, mais ils se produit une libération de petits peptides C3a, C5a et C4a qui sont des anaphylotoxines qui augmentent la perméabilité capillaire, entraînant ainsi la contraction des fibres musculaires lisses et ayant un fort pouvoir chimiotactique vis à vis des polynucléaires neutrophiles et des

macrophages.(12)

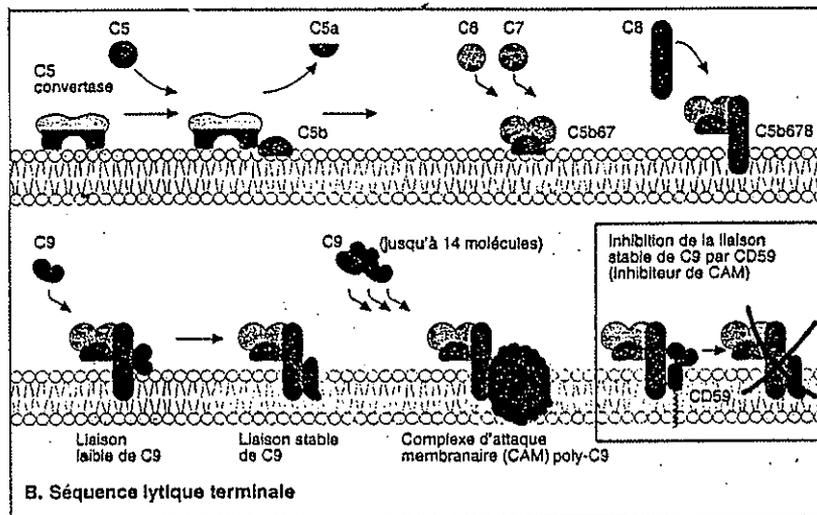
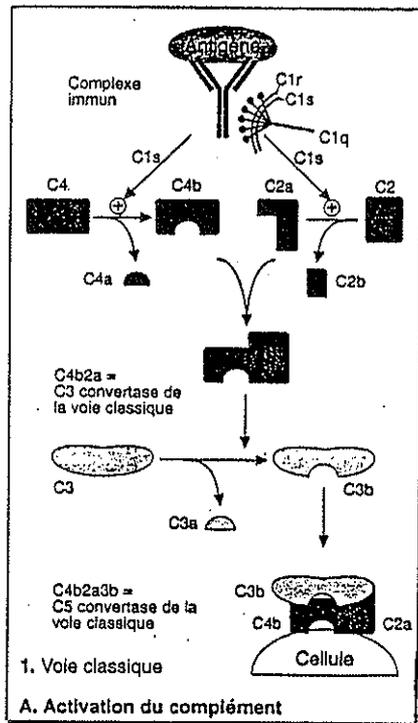


Figure 1 : système du complément.

Activités biologiques du complément :

- cytolytiques : par l'action de C_5 et C_9 , les cellules touchées peuvent être les globules rouges, les leucocytes, plaquettes, microorganismes, cellules des tissus.

- anaphylatoxines : par l'action du C_{3a} , C_{4a} et C_{5a} , elles entraînent une contraction des muscles lisses et une dégranulation des mastocytes avec libération d'histamine, et une augmentation de la perméabilité vasculaire.

- rôle dans la perméabilité vasculaire, par l'action des dérivés du C_2 .
- chimiotactisme, par l'action du C_{3a} , C_{5a} et C_{567} .

2.2.1.3. La fibrine. (13)

C'est l'aboutissement de la coagulation.

Il se produit simultanément une activation du facteur Hageman (XII) qui se clive en deux fragments:

- l'un d'eux se fixe sur la plaie et sert à provoquer l'adhésion successive d'autres molécules;
- l'autre est le facteur XII a, devenu une protéase, qui active à son tour une protéine circulante, le facteur XI (Rosenthal), qui active à son tour le facteur IX (anti-hémophilique B), lequel active le facteur X (Stuart) permettant la transformation de prothrombine (II) en thrombine, ...

C'est la coagulation sanguine locale aboutissant à la formation de fibrine qui à son tour favorise l'adhésivité plaquettaire.

En plus, les polynucléaires et les monocytes vont adhérer aux capillaires sous l'influence de la thrombine et des ions calcium.

La fibrine est à l'origine d'un chimiotactisme important sur les leucocytes, d'une stimulation de la phagocytose des polynucléaires et de la formation d'un complexe fibrine-antifibrine activateur du complément.

2-2-2-Les médiateurs cellulaires.

2-2-2-1-Système des eicosanoïdes. (14)

Le terme collectif des eicosanoïdes est utilisé pour décrire des substances chimiquement différentes, qui sont les:

1. Prostaglandines notées PG
2. Thromboxanes notés TX
3. Leucotriènes notés Lt
4. Hydroxyacides

Ils sont produits par les cellules à partir d'acides gras polyinsaturés, tout particulièrement l'acide arachidonique qui est formé d'une chaîne de 20 atomes de carbone.

Ces molécules sont synthétisées à partir des phospholipides membranaires, sous l'action de la phospholipase A2. La molécule cruciale reste l'acide arachidonique (voir figure 7) qui conduit, par la voie de la cyclooxygénase aux prostaglandines, et par la voie de la 5-lipo-oxygénase aux leucotriènes.

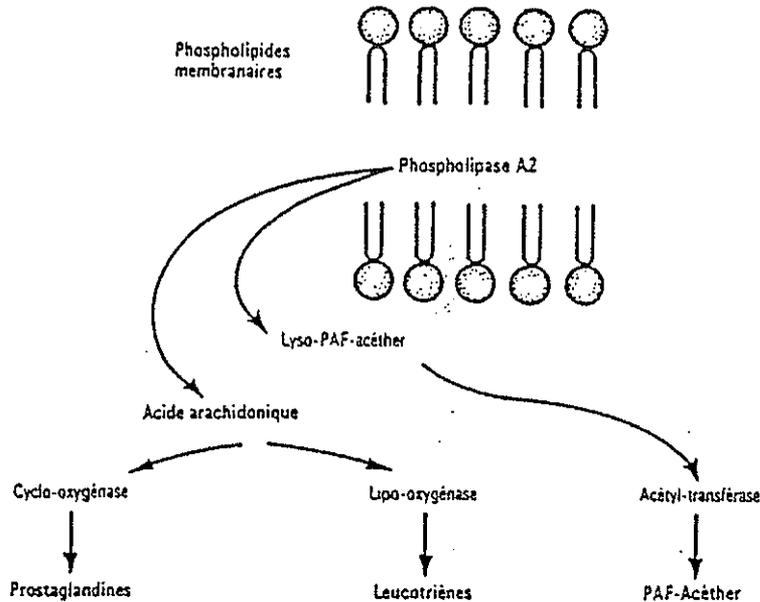


Figure 2 : schéma simplifié de la synthèse de l'acide arachidonique.

2-2-2-1-1-Prostaglandines et cyclooxygénases.

Les prostaglandines (PG) appartiennent à un groupe chimique de molécules cyclopentaniques dont le squelette comprend 20 atomes de carbone, le groupe des eicosanoïdes (eicosa = 20). Ce sont de puissants médiateurs biologiques lipidiques qui jouent un rôle important dans l'inflammation. On les assimile à des « hormones » locales à demi-vie brève qui exercent leurs effets par l'intermédiaire de récepteurs membranaires.

La plupart des tissus humains réalisent leur biosynthèse et les réponses biologiques à ces

molécules sont très diverses. (15)

Ce fut Von Euler qui découvrit les PG en 1934. Il mit en évidence la contraction des fibres musculaires utérines par des extraits de liquide séminal humain.

Von Euler prépara un extrait éthanolique à partir de vésicules séminales de mouton. Après évaporation de l'éthanol, il sépara le résidu sec à l'aide d'un mélange éther/tampon phosphate. L'activité biologique des échantillons était préservée quand ils étaient conservés au froid.

Par la suite, Bergström détermina la structure chimique des composés extraits par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Le plus soluble dans l'éther fut nommé prostaglandine E et le plus soluble dans le tampon phosphate (Fosfat en suédois) fut appelé prostaglandine F.

Il est intéressant d'étudier les prostaglandines, afin de connaître les effets thérapeutiques et les effets secondaires des AINS, puisqu'ils inhibent leur synthèse.

A-LES PROSTAGLANDINES.

a-LA CLASSIFICATION DES PROSTAGLANDINES. (16)

- Classe des Prostaglandines.

Les prostaglandines ou prostanoïdes sont des composés comprenant 20 atomes de carbone. Ils dérivent du squelette carboné de l'acide prostanoïque. Celui-ci possède un cycle saturé à 5 sommets (cyclopentane) et 2 chaînes carbonées situées de part et d'autre du plan moyen de ce

cycle (trans).

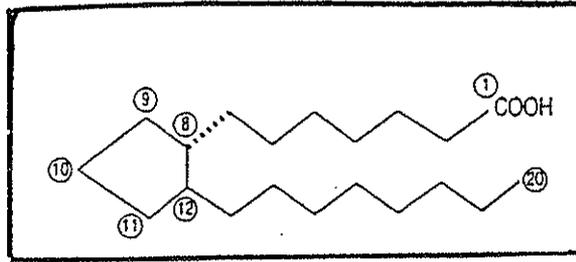


Figure 3 : structure de l'acide prostanoïque.

Le nombre de doubles liaisons présentes sur les chaînes carbonées indique la classe de chaque PG. Il dépend lui-même du nombre de doubles liaisons que portait l'acide gras précurseur, sachant que deux doubles liaisons disparaissent dans la cyclisation du noyau cyclopentane.

On ne tient pas compte, pour définir la classe d'une PG, du nombre de doubles liaisons restant éventuellement sur le noyau.

En résumé

- Si l'acide gras a 3 doubles liaisons, la PG en conserve 1 : elle appartient à la classe 1.
- Si l'acide gras a 4 doubles liaisons, la PG en conserve 2 : elle appartient à la classe 2.
- Si l'acide gras a 5 doubles liaisons, la PG en conserve 3 : elle appartient à la classe 3.

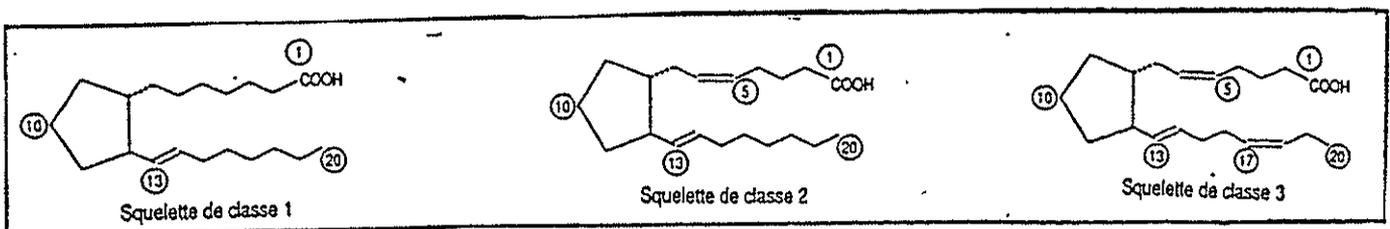


Figure 4 : position des doubles liaisons selon la classe des PG.

- Série des prostaglandines.

La série des PG dépend des radicaux oxygénés substituant le noyau cyclopentane. Les séries sont numérotées en lettres majuscules A, B, C, D, E, Fa H ou G et 1. Pour la série F, seul l'isomère contenant les deux hydroxyles en position a est physiologique.

Toutes les séries sont représentées dans la figure 5.

La nomenclature des PG combine la lettre de la série et l'indice de la classe: PGE₁, PGE₂, PGG₂, PGH₂, etc

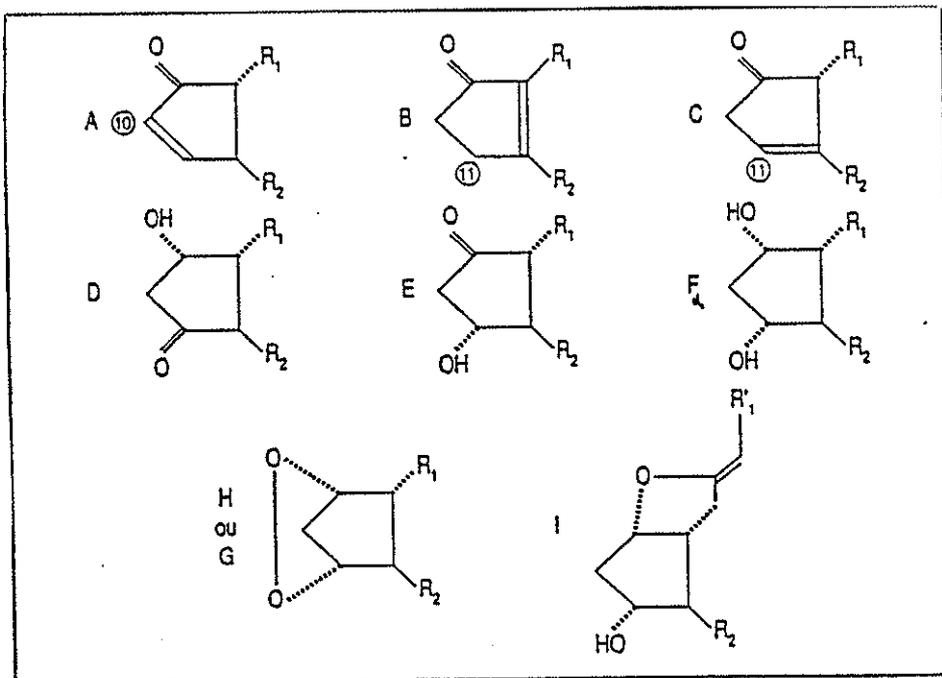


Figure 5 : séries des prostaglandines.

Il faut savoir que les séries G et H ne diffèrent que par leurs substituants en position 15. Il s'agit d'un groupement perhydro pour PGG₂ et d'un groupement hydroxyle pour PGH₂.

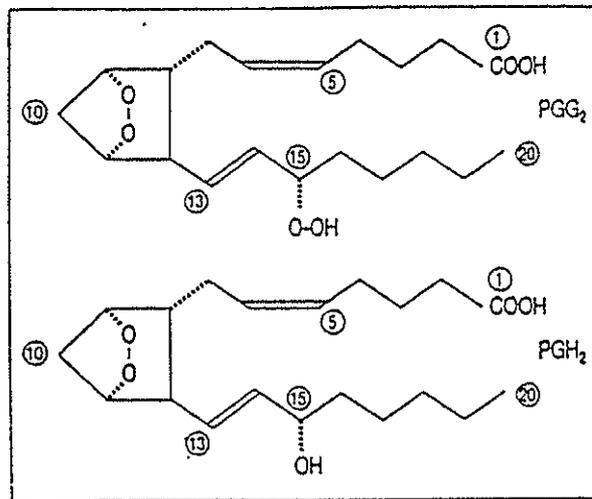


Figure 6 : PGG₂ et PGH₂

b-SYNTHESE DES PROSTAGLANDINES. (17)

-Libération d'acide arachidonique.

L'acide arachidonique, ou acide eicosa-5, 8, 11, 14-tétraoïque, est un acide gras polyinsaturé de 20 atomes de carbone. Il est un des constituants majeurs des membranes cellulaires .

La synthèse des PG commence par la libération d'acide arachidonique, à partir des phospholipides membranaires. L'estérase chargée de cette hydrolyse est la phospholipase A₂. Sa localisation à l'état de repos est cytoplasmique, mais après stimulation, elle devient juxta-membranaire. Elle est activée par un certain nombre de stimuli d'origine extérieure. Elle est présente dans toutes les cellules, sauf dans le globule rouge.

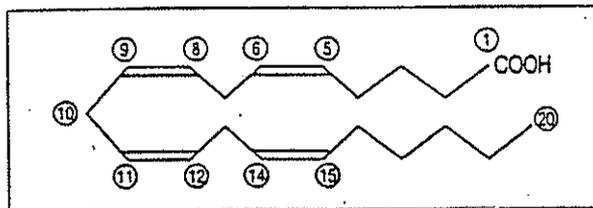
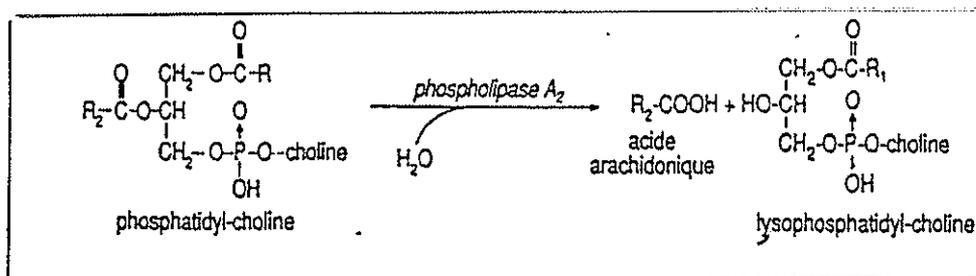


Figure 7 : acide arachidonique.

Figure 8 : libération d'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires



-Voie de la cyclooxygénase.

L'acide arachidonique ainsi libéré va être capté par la cyclooxygénase. Cette enzyme permet à la fois la fixation d'oxygène en plusieurs points et la cyclisation du noyau cyclopentane.

La prostaglandine premièrement synthétisée est la PGG₂ mais, très peu stable, elle est rapidement transformée en PGH₂.

Cet acide est précurseur de la classe 2 des prostaglandines.

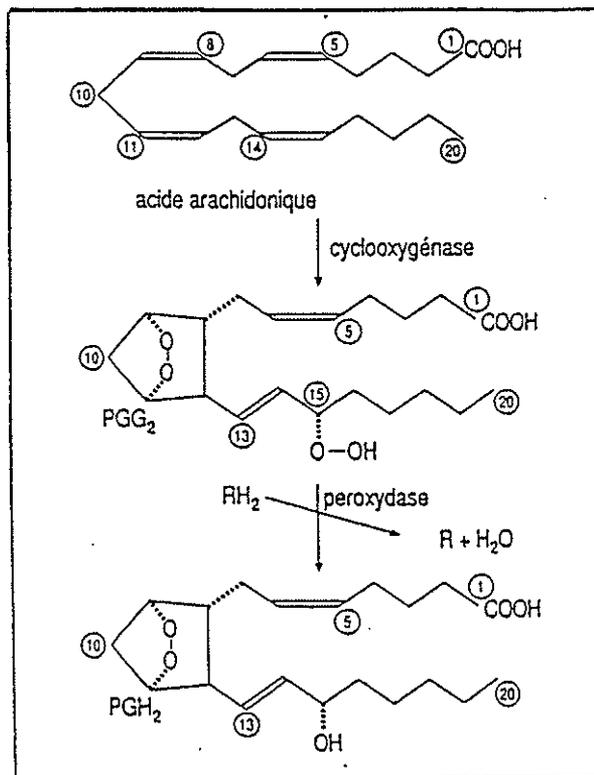


Figure 9 : voie de la cyclooxygénase.

c-ROLE DES PROSTAGLANDINES.

Elles sont ubiquitaires. Elles ont des propriétés très diverses qui dépendent du tissu où elles se situent et de la cellule qui les a synthétisées.

- Rôle dans l'inflammation.

En 1971, Vane découvre que la production de prostaglandines est augmentée dans l'inflammation. Elles sont synthétisées, en abondance, par les mastocytes et les plaquettes, lors de l'inflammation.

Propriétés pro-inflammatoires: PGI₂ et PGE₂ sont vasodilatatrices, pyrogènes, algogènes. PGE₂ est présente en concentration plus élevée, dans les conditions inflammatoires chez l'homme. Mais Vane a montré que PGI₂ est probablement la plus importante, en terme de signes inflammatoires. Elle est plus puissante que PGE₂ dans la vasodilatation et l'hyperalgie.

Ces composés agissent en synergie avec:

- C5a pour médier la fièvre et les myalgies;
- la bradykinine pour provoquer la douleur (18)

- Autres rôles.

Elles sont impliquées dans l'agrégation plaquettaire, l'ovulation, le déclenchement du travail, le métabolisme osseux, la croissance et le développement des neurones, la réparation tissulaire, la protection gastro-intestinale, la fonction rénale, le tonus vasculaire sanguin et les réponses immunitaires (19 ; 20)

- L'agrégation plaquettaire : les plaquettes, comme nous l'avons déjà vu, synthétisent de très grandes quantités de PGH₂. Elles en cèdent une partie tandis que le reste est transformé en thromboxane A₂. Ce dernier est responsable de l'activation, de l'adhésion et de l'agrégation des plaquettes.

- La protection gastro-intestinale: PGE₁ et PGE₂ sont de puissants inhibiteurs de la sécrétion d'acide chlorhydrique et de pepsine, par l'estomac. Elles augmentent le flux sanguin muqueux et stimulent la sécrétion de mucus et des bicarbonates.

- La fonction rénale: les prostaglandines maintiennent le flux sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire. Elles inhibent l'effet de l'hormone antidiurétique (ADH) et elles stimulent la libération de rénine. En situation d'hypovolémie, le maintien de la fonction rénale réside dans l'équilibre entre la production de prostacycline PGI₂ (vasodilatatrice) et de thromboxane A₂ (vasoconstricteur).

B- LES CYCLOOXYGENASES.

Needleman et ses collègues ont observé que la dexaméthasone pouvait:

- inhiber la cyclooxygénase lors d'un processus inflammatoire
- n'avoir aucune activité sur la production basale de prostaglandine.

Ils ont alors émis l'hypothèse que deux isoformes de cette enzyme existaient [30 ; 18].

Simmons et ses collègues ont confirmé son existence en clonant cette isoforme, identifiée comme la cyclooxygénase- 2. (21 ; 22)

a-BIOLOGIE MOLECULAIRE.

Le gène de l'isoforme-1 est situé sur le chromosome 9 et celui de l'isoforme-2 est situé sur le chromosome 1.

Les différences entre les deux gènes, détaillées ensuite, amènent à dire que le gène de la COX-2 est un gène hautement inductible et de transcription très rapide.

Le site de début de transcription et le peptide signal sont situés dans le même exon pour la COX-2 mais dans deux exons pour la COX-1. Les introns de la COX-2 sont plus petits que ceux de la COX-1. Ces différences font que le gène de la COX-2 (8,3 kB) est plus petit que celui de la COX-1 (22 kB)

Le gène de la COX-2 possède une TATA box et un nombre d'éléments transcriptionnels communs aux gènes hautement régulés. Ils peuvent être également activés par des médiateurs pro-inflammatoires.

L'ARN messenger (ARNm) des deux isoformes est de taille différente: 2,8 kB pour la COX-I et 4,5 kB pour la COX-2. L'ARNm de la COX-2 possède de multiples séquences « AUUUA » instables, qui dictent une rapide dégradation et une demi-vie courte.

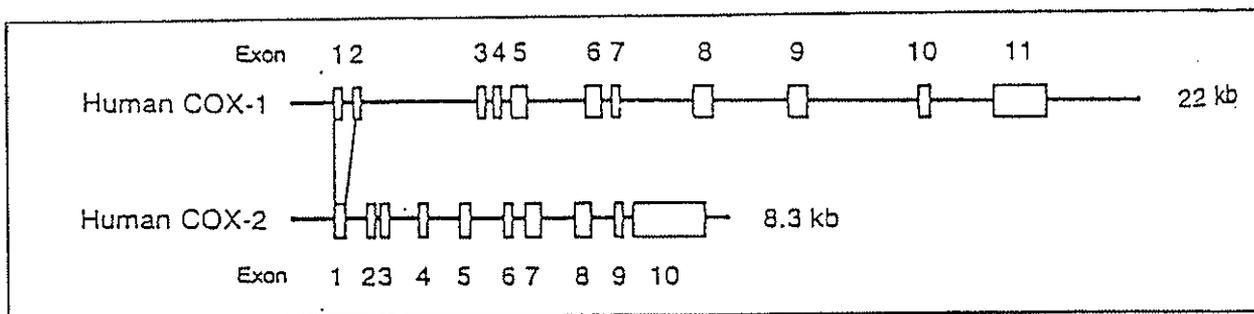


Figure 10 : structure des gènes humains COX-1 et COX-2.

Au vu de ces informations, nous pouvons en déduire que:

1. la COX-I engendre un message stable continuellement transcrit fournissant des niveaux d'enzymes relativement constants dans la plupart des types cellulaires
2. la COX-2 possède un gène dont la structure suggère une transcription rapide, immédiate et induite par des processus inflammatoires. (23)

b-LOCALISATIONS TISSULAIRES BASALES. (24 ; 25)

- COX-1.

La COX-1 est une enzyme constitutionnelle. Il s'agit d'une glycoprotéine membranaire située dans le réticulum endoplasmique et dans la membrane nucléaire. Elle a été localisée dans la plupart des tissus sous des conditions physiologiques normales, en particulier l'estomac, le colon, le rein, le cœur, le cerveau, le foie et la rate. Sa fonction majeure est de maintenir l'homéostasie en fournissant des précurseurs des prostaglandines.

On la retrouve dans les plaquettes où elle fournit des précurseurs à la synthèse de thromboxane A₂ permettant l'agrégation thrombocytaire et dans les cellules endothéliales où elle synthétise de la prostacycline antithrombogénique.

Elle est présente dans l'estomac où les PG (PGI₂ et PGE₂) ont une action cytoprotectrice sur les érosions gastriques et les ulcérations, réduisent la sécrétion gastrique acide et exercent une action vasodilatatrice directe sur la muqueuse gastrique. Les prostanoïdes stimulent également la sécrétion de mucus visqueux et de bicarbonate ce qui agit comme une barrière physique en maintenant un environnement alcalin.

Dans le rein, la COX-1 produit des PGE₂ et PGI₂ vasodilatatrices et atténuatrices de l'action osmotique de la vasopressine sur les canaux collecteurs. Les PGE₂ inhibent aussi la réabsorption du sodium et des chlorures dans la branche ascendante de l'anse de Henlé.

Dans le cerveau, on retrouve la COX-1 dans tous les neurones mais plus particulièrement dans le lobe pariétal où de grandes concentrations de PGD₂ mais aussi de PGE₂ sont présentes.

-COX-2.

La COX-2 est une enzyme régulable et inductible. Cette glycoprotéine est retrouvée, comme la COX-1, dans le réticulum endoplasmique et dans la membrane nucléaire.

Bien qu'elle soit en grande partie induite, on la retrouve néanmoins sous des conditions physiologiques normales dans certains tissus comme le cerveau, le cortex rénal, les testicules, les follicules préovulatoires et les cellules épithéliales trachéales. Elle est responsable de la synthèse de la majorité des PG cérébrales chez le nouveau-né où celles-ci ont un rôle important dans la régulation du flux sanguin. Par ailleurs, la COX-2 est présente dans la macula densa rénale et pourrait influencer la sécrétion de rénine.

c-REGULATION DE L'EXPRESSION. (26 ;27 ;28)

La plus grande différence entre les deux COX est leur mode d'expression. La COX-1 étant peu régulable, l'expression augmentée de la COX-2 est responsable de la majorité de l'augmentation de la COX in vivo .

La production de COX-2 peut être augmentée de 10 à 20 fois. Après stimulation par des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF, IL-6), le LPS, le phorbol ester, des facteurs de croissance (TGF β , EGF, PDGF, FGF) ou la leucoréguline - cytokine produite par le lymphocyte T, on la retrouve dans les monocytes-macrophages, les synoviocytes , le

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, certaines cellules utérines. Elle est impliquée dans la production de PG responsables de la douleur et de l'inflammation.

Le TGF β a des effets variables selon le type cellulaire: il peut avoir des effets inhibiteurs dans les macrophages ou activateurs dans la lignée de fibroblastes Swiss 3T3 ou dans la lignée ostéoblastique 3I3. L'hormone lutéinique (LH) active la COX-2 dans les follicules préovulatoires. Les GC inhibent la COX-2 sans modifier la COX-I dans les macrophages humains. Les chondrocytes, stimulés par l'IL-1, expriment la COX-2 pour synthétiser les PGE2. L'oxyde nitrique (NO) jouerait aussi un rôle via la NO synthase inductible (iNO) qui active la COX-2 alors que la NO synthase constitutive (cNO) active la COX-I.

Dans les tissus ostéo-articulaires, il a été démontré une régulation positive par les cytokines pro-inflammatoires. *In vivo*, dans le modèle d'inflammation de la poche à air avec injection de carragénine et dans l'arthrite à adjuvant, la COX-2 est exprimée localement en réponse au stimulus pro-inflammatoire et l'expression de son ARNm coïncide avec la synthèse des PG. On retrouve la COX-2 dans le cartilage et le tissu synovial des patients souffrant d'arthrose ainsi que dans la synoviale des patients polyarthritiques.

D'autres facteurs comme le stress et les stimuli nociceptifs augmentent respectivement la production de COX-2 dans le cortex cérébral et la moelle épinière chez l'animal. Enfin, la COX-2 pourrait jouer un rôle dans l'accouchement car il a été observé une augmentation significative de l'ARNm de COX-2 dans le placenta et l'amnios immédiatement avant et après le début du travail.

La COX-I est peu régulable et n'est que très peu augmentée par des stimuli inflammatoires (de 2 à 4 fois). On a observé cependant une possible régulation dans les fibroblastes et les cellules endothéliales: elle va dans le sens soit d'une activation par l'Il-1 ou le PDGF, soit d'une inhibition par le FGF ou les corticoïdes.

d-STRUCTURE DES COX.

-Structure de la COX-I. (29)

En 1994, Picot, Loii et Garavito ont déterminé la structure cristalline tridimensionnelle de la COX-I ovine. C'est une protéine homodimérique glycosylée dont chaque sous-unité est longue de 599 acides aminés et a une masse d'environ 71KDa. Les contacts entre les deux monomères sont étendus. On y observe beaucoup de formations hélicoïdales (environ 40 %) mais presque pas de feuillets β .

La structure tertiaire est subdivisée en 3 parties :

- Les résidus 34 à 72 forment un domaine compact contenant trois ponts disulfures internes dont la conformation ressemble à celle de l'EGF (*epidermal growth factor*). Il est lié à la partie majeure de l'enzyme par un autre pont disulfure.

- Les résidus 73 à 116 forment une spirale d'hélices nommées A, B, C, D. Ces hélices amphiphiles correspondent au motif de liaison de l'enzyme à la membrane cellulaire.

- Enfin les résidus 117 à 587 représentent le domaine catalytique globulaire qui contient les sites actifs cyclooxygénase et peroxydase. L'hélice D du motif de liaison membranaire fait la transition avec ce domaine.

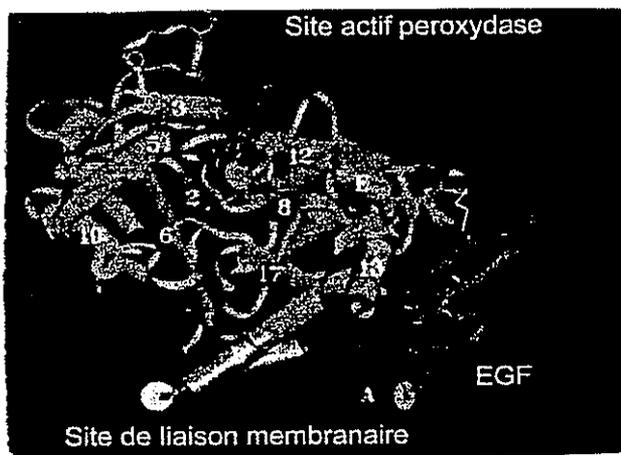


Figure 11 : schéma d'un monomère de la COX-1.

L'usage de détergents et l'échec du clivage protéolytique pour libérer l'enzyme de la membrane ont amené à suggérer que le site de liaison membranaire est intégré dans la bicouche lipidique. La structure aux rayons X a permis de montrer que les hélices A, B, C et le début de l'hélice D sont situées, avec leurs surfaces hydrophobes, face à la bicouche lipidique et forment une large pièce hydrophobe à l'extérieur de la protéine. Cette pièce fixe le dimère dans la membrane mais elle n'est pas assez profonde pour s'étendre au-delà d'un seul feuillet de la bicouche : la COX est donc une protéine de membrane monotopique.

Cette liaison à la membrane permet à l'enzyme de glisser à la surface des membranes cellulaires et d'«aspérer» l'acide arachidonique, libéré par dégradation de la bicouche adjacente à l'entrée du tunnel, pour initier la synthèse des PG.

- Différences entre COX-1 et COX-2 . (30 ; 31 ; 32 ; 33 ;34 ; 35)

Comme la COX-1, la structure de la COX-2 a été identifiée et c'est également une protéine de membrane homodimérique glycosylée. Chaque monomère a une masse d'environ 71 KD et une longueur de 604 acides aminés. La COX-2 humaine est en général très similaire à celle de la COX-1 ovine. On observe une homologie de 67 % en ce qui concerne la séquence d'acides aminés et qui est même de 87 % dans le site actif COX. Les structures d'ensemble sont hautement conservées.

La COX-2 est également constituée des trois mêmes domaines. Le domaine de liaison membranaire (hélices A, B, C, D) est le moins bien conservé: seulement 33 % d'homologie en ce qui concerne la séquence d'acides aminés. Mais bien que les séquences soient différentes, les structures secondaires et tertiaires de ce domaine sont bien conservées.

On observe toutefois quelques différences significatives:

- Le volume du canal central est plus grand d'environ 17 % dans la COX-2.

- Le site de liaison aux AINS est plus grand dans la COX-2 par substitution d'une isoleucine par une valine dans le site actif COX. La suppression d'un groupement méthylène dans cette position (523) permet un accès à une poche supplémentaire et augmente de 25 % la taille du site actif COX.

- La COX-2 utilise un plus grand nombre d'acides gras comme substrats et son acétylation par l'aspirine ne bloque pas complètement l'activité cyclooxygénase bien que le produit obtenu soit différent. Une fois bloquée par l'aspirine ou un autre AINS, la COX-1 est complètement inactive alors que la COX-2 peut convertir l'AA en acide 15-R-hydroxyeicosatétraénoïque

(15-R-HETE). Cette conservation de l'activité serait due à la grandeur du site de liaison aux AINS.

- Les acides aminés du site de liaison aux AINS de la COX-2 peuvent adopter des conformations alternatives suite à la liaison d'un inhibiteur sélectif. Une flexibilité conformationnelle est possible à la jonction entre le motif de liaison membranaire et le site actif COX, ce qui permet aux substrats et inhibiteurs d'atteindre le site de liaison interne depuis l'intérieur de la bicouche membranaire.

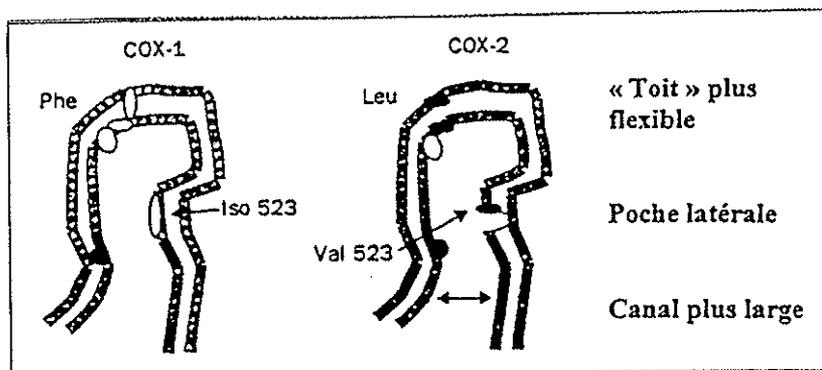


Figure 11 : différences structurales entre les deux motifs de liaison.

La connaissance des différences entre les deux isoformes de cyclooxygénases, résumées dans le tableau ci après, a stimulé la recherche d'inhibiteurs spécifiques de COX-2 qui en théorie seraient anti-inflammatoires sans avoir les effets indésirables, notamment digestifs, des AINS employés jusqu'à aujourd'hui. En effet, les différences de régulation entre COX-I et COX-2 ont permis de suggérer que l'effet anti-inflammatoire des AINS serait dû à l'inhibition de la COX-2 alors que leurs effets indésirables seraient corrélés à l'inhibition de la COX-I.

| Critères | COX-1 | COX-2 |
|-----------------------------------|--|---|
| <i>Gènes</i> | Chromosome 9, gène de 22 kb, ARNm de 2,8 kb | Chromosome 1, gène de 8 kb, ARNm de 4,3 kb |
| <i>Structure protéinique</i> | 71 KD, 599 acides aminés | 71 KD, 604 acides aminés 67 % d'homologie avec COX-1 |
| <i>Substrat</i> | Acide arachidonique | Acide arachidonique et autres acides gras similaires |
| <i>Localisations tissulaires</i> | Ubiquitaire (en particulier estomac, rein, plaquettes, endothélium et muscles lisses) | Cerveau, rein et probablement la plupart des tissus après stimulus inflammatoire (synoviocytes, chondrocytes, monocytes, follicules préovulatoires) |
| <i>Régulation</i> | Constitutive ou faiblement Inductible | inductible par les cytokines et le LPS |
| <i>Niveau d'expression</i> | X 2 à 4 | X 10 à 80 |
| <i>Effet des glucocorticoïdes</i> | Nul ou très faible | Inhibition |
| <i>Rôle</i> | Enzyme de régulation Production basale de PG, réponses autocrine/paracrine aux hormones, physiologie rénale, digestive, vasculaire | Enzyme d'adaptation Processus inflammatoires, croissance cellulaire, ovulation |

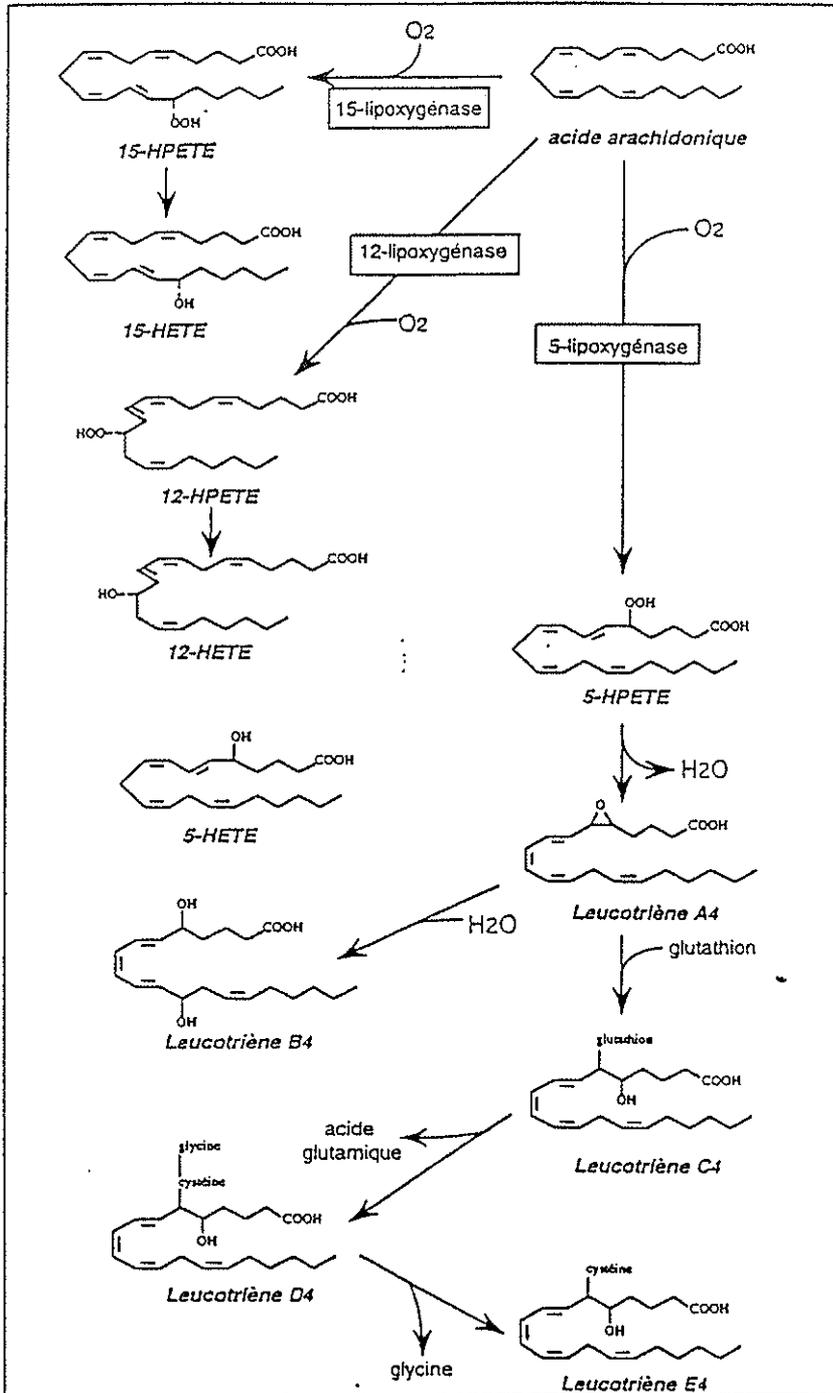
2-2-2-1-2-Les leucotriènes.

Les leucotriènes sont synthétisés à partir de l'acide arachidonique par les lipoxygénases. Il existe trois enzymes majeures dont le nom est fonction du numéro du carbone du substrat sur lequel est fixé l'oxygène :

-la **12-lipoxygénase** catalyse la synthèse de l'acide 12-hydroperoxyeicosatétraénoïque (12-HPETE) qui est ensuite réduit par les réductases cellulaires en 12-HETE,

-la **15-lipoxygénase** catalyse la synthèse de 15-HPETE, réduit ultérieurement en 15-HETE,

-la **5-lipoxygénase** est la première enzyme de la voie de synthèse des leucotriènes . Ce groupe est constitué du LTB₄ et des peptidoleucotriènes LTC₄, LTD₄ et LTE₄.



Métabolisme de l'acide arachidonique par la voie des lipoxygénases et synthèse des leucotriènes (HPETE = acide hydroperoxyeicosatétraénoïque ; HETE = acide hydroxyeicosatétraénoïque)

Figure 12

Les leucotriènes jouent un rôle important dans l'inflammation. Ils sont synthétisés par les mastocytes, les plaquettes, les macrophages, les basophiles, les éosinophiles....

Le LTB4 est un puissant agent chimiotactique vis-à-vis des éosinophiles, des neutrophiles et des macrophages. Il stimule les neutrophiles en provoquant leur dégranulation et leur agrégation. Il facilite le passage des cellules circulantes à travers la membrane des capillaires.

LTB4 est aussi un agent bronchoconstricteur.

Il intervient également au niveau de la réponse immunitaire : il induit la synthèse de lymphocytes T suppresseurs, l'augmentation de la synthèse d'IL-2 par les lymphocytes T et l'augmentation de la cytotoxicité des cellules tueuses .

Le LTB4 et les peptidoleucotriènes ont comme propriété commune d'induire une vasoconstriction au niveau des circulations pulmonaire, cérébrale et coronaire. Ils ont un effet ionotrope négatif sur le cœur.

Les peptidoleucotriènes sont les leucotriènes C4, D4 et E4. Ils contractent les muscles lisses des bronches, de la trachée et de l'intestin. Ils stimulent la production de mucus bronchique et augmentent la perméabilité vasculaire. Les peptidoleucotriènes jouent un rôle essentiel dans certaines maladies allergiques comme l'asthme bronchique.

2-2-2-1-3-LE PAF : Platelet Activating Factor.

Il est formé et libéré de la plupart des cellules de l'inflammation stimulées par la PLA₂ (polynucléaires, macrophages, mastocytes et plaquettes.)

Ses actions pharmacologiques sont :

- la vasodilatation
- l'augmentation de la perméabilité vasculaire
- l'activation des leucocytes
- l'agrégation des plaquettes
- la contraction des muscles lisses.

2-2-2-1-4-Les cytokines.

Les cytokines sont des peptides produits principalement par des macrophages et des lymphocytes mais aussi par les leucocytes, les cellules endothéliales et les fibroblastes.

Elles régulent les réactions inflammatoires et immunes et certaines sont impliquées dans la multiplication et la différenciation cellulaire.

α -L'IL-1.

Elle facilite la réponse des lymphocytes T et B à l'antigène, agit sur les cellules endothéliales vasculaires, stimule les fibroblastes, régule la réponse inflammatoire systémique (augmente les neutrophiles et provoque la fièvre), induit d'autres cytokines (IL-2, IL-6, IL-8 et IFN) et stimule le catabolisme dans certains tissus (atrophie musculaire, résorption osseuse et dégradation de cartilage).

Dans la plupart des cas, elle agit en synergie avec le $TNF\alpha$ qui induit sa synthèse.

b-Les interférons (INF).

Les interférons (α , β , γ) sont des polypeptides qui agissent sur les macrophages et les lymphocytes.

Ils stimulent la phagocytose et potentialisent la production d'IL-1.

c-le $TNF\alpha$.

Le $TNF\alpha$, tout comme l'IL-1, induit la fièvre, le sommeil et l'anorexie, mobilise et active les leucocytes, induit les cyclooxygénases et les lipoxygénases, active les lymphocytes et stimule la production d'autres cytokines.

Il stimule également la prolifération des fibroblastes, l'induction de collagénases et

l'activation des ostéoblastes et ostéoclastes.

| Cytokine | Propriétés |
|----------------|--|
| IL-1 | Réponse immune, pro-inflammatoire, destruction tissulaire (effets essentiellement locaux). |
| IL-2 | Augmente la prolifération clonale des lymphocytes T, favorise la croissance des lymphocytes B, active les macrophages, induit le TNF_{α} . |
| IL-4 | Facteur de croissance pour les lymphocytes B, inhibe la production monocyttaire de l'IL-1, de l'IL-6 et du TNF_{α} . |
| IL-6 | Stimulation de l'induction des protéines de la phase aiguë et de la production des immunoglobulines ; provoque la prolifération et la différenciation des lymphocytes B. |
| IL-8 | Chémoattractant pour les neutrophiles, stimule leur activité métabolique, active les macrophages. |
| IL-10 | Inhibe la synthèse de cytokines par les lymphocytes T. |
| TNF_{α} | Pro-inflammatoire, destruction tissulaire (effets essentiellement systémiques). |
| IFN- γ | Active les multiples fonctions des macrophages, s'oppose aux effets de l'IL-4 sur les lymphocytes B. |

Figure 13 : propriétés biologiques de quelques cytokines.

2-2-2-1-5-Radicaux libres oxygénés.

O_2^{\cdot} et OH^{\cdot} apparaissent lors de l'augmentation explosive de la consommation d'oxygène secondaire à la phagocytose par les polynucléaires, ils jouent un rôle primordial dans la lyse des bactéries phagocytées en cas d'infection.

Ils ont aussi des propriétés nocives contribuant à la réaction inflammatoire :

- péroxydation lipidique et donc désorganisation des membranes cellulaires
- cytolyse
- dématuration de l'ADN
- dépolymérisation de mucopolysaccharides comme l'acide hyaluronique du liquide synovial ou ceux des protéoglycanes du cartilage articulaire.

3-LE MECANISME D'ACTION DES AINS.(59)-(60)-(51)-(61)-(72)

➤ La production de prostaglandines (PG) est sous la dépendance de 2 activités

enzymatiques:

- d'une part la phospholipase A₂(PL A₂) qui transformé un phospholipide membranaire en acide arachidonique (AA)
- d'autre part la cyclooxygénase (COX) qui entraîne une oxydation de l'acide arachidonique en prostaglandine G₂(PG G₂) (activité cyclooxygénase proprement dite), dérivé instable, puis en une peroxydation de la PG G₂ en PG H₂ (activité peroxydase).

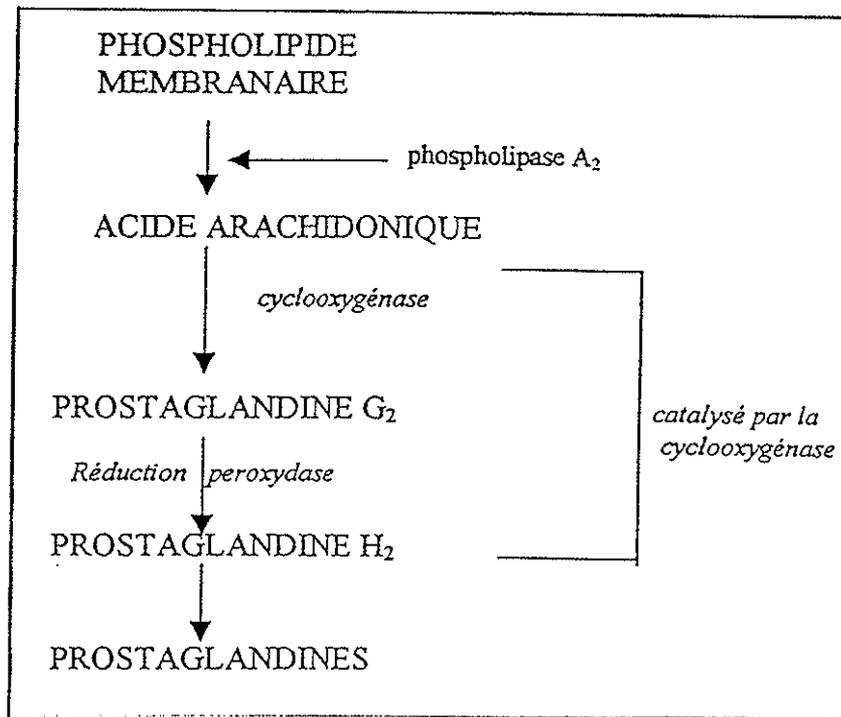


Figure 14 : schéma de la synthèse des prostaglandines

- Les AINS vont bloquer la biosynthèse des prostaglandines par inhibition des cyclooxygénases mais suivant des mécanismes différents selon les composés. La plupart sont des inhibiteurs compétitifs réversibles mais certains comme l'indométacine ou l'acide méclofénamique entraînent une inactivation durable de l'enzyme qui ne sera restaurée que par une nouvelle biosynthèse.

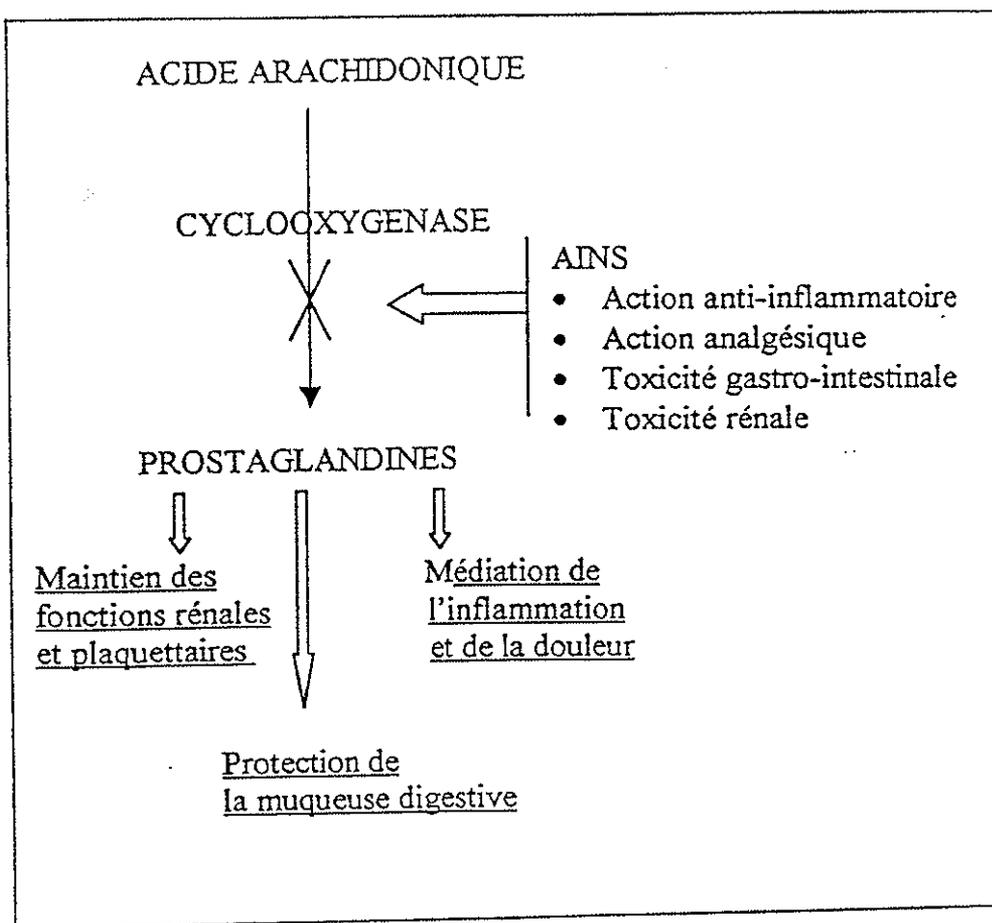


Figure 15 : mécanisme d'action des AINS

4-ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE DES AINS.(60)-(62)-(63)-(64)

Les AINS appartiennent à différentes classes chimiques, ce qui leur confère des propriétés différentes comme la liposolubilité ou la pharmacocinétique.

Cependant tous les AINS ont en commun quatre types d'actions:

- Antipyrétique
- Anti-inflammatoire
- Antalgique
- Antiagrégante

4-1-LA NOUVELLE CLASSIFICATION DES AINS. (65) (66)

La classification ancienne mais toujours d'actualité des AINS repose sur la structure chimique des composés, par exemple les salicylés, les indoles, etc ...

Frolich a proposé une nouvelle classification basée sur la sélectivité des AINS vis-à-vis des deux isoformes de la cyclooxygénase. Elle met plus en évidence les effets secondaires gastriques, rénaux et plaquettaires.

Cette classification comporte 4 groupes qui sont:

1. les inhibiteurs sélectifs de la COX-1 ;
2. les inhibiteurs non sélectifs;
3. les inhibiteurs préférentiels de la COX-2 ;
4. les inhibiteurs sélectifs de la COX-2.

4-1-1- Les inhibiteurs sélectifs de la COX-1.

L'aspirine est un inhibiteur sélectif de la COX-1. Il n'a que peu d'effets sur la COX-2. En effet, à des doses thérapeutiques très faibles, il est capable d'inhiber la production de thromboxane. Or, ce dernier est produit par les plaquettes où seule l'isoforme-1 est présente.

L'aspirine n'inhibe pas la COX-2 puisque, après stimulation par des LPS sur sang total, on obtient une augmentation des prostaglandines. Il n'a donc pas inhibé la COX-2.

L'aspirine est le seul AINS à appartenir à cette classe.

4-1-2- Les inhibiteurs non sélectifs.

4-1-2-1- Les AINS non salicylés.

Ce sont tous des acides faibles qui ont une bonne résorption digestive et un petit volume apparent de distribution.

Leur métabolisme hépatique peut conduire à la formation de métabolites conservant des propriétés anti-inflammatoires (phénylbutazone par exemple).

a- Dérivés Pyrazolés : phénylbutazone (BUTAZOLIDINE).liste 1

Ils sont très efficaces mais également très mal tolérés. Ils ont une demi-vie très longue ce qui permet une administration quotidienne mais augmente le risque d'interactions médicamenteuses.

b- Dérivés Indoliques. liste 1

- L'indométacine (INDOCID[®]) est un puissant anti-inflammatoire dont les effets antalgiques s'observent aux mêmes doses que l'effet anti-inflammatoire.
- Le sulindac (ARTHROCINE[®]) est un bioprécurseur inactif, métabolisé dans l'organisme en sulfure qui est la substance pharmacologiquement active.

c- Dérivés de l'acide propionique.

Cette classe d'anti-inflammatoires est d'efficacité probablement moindre que les précédentes, mais sa tolérance est incontestablement meilleure.

On trouve dans ce groupe de très nombreuses molécules telles que:

- Acide tiaprofénique ou SURGAM[®] (liste II)
- Alminoprene ou MINALFENE[®] (liste II)
- Flurbiprofène ou ANTADYS[®] (liste II)- CEBUTID[®] (liste II)
- Ibuprofène ou NUROFEN[®] (NL) - BRUFEN[®] (liste II)
- Kétoprofène ou PROFENID[®] (liste II)
- Fenopropène ou NALGESIC[®] (liste II)
- Naproxène ou APRANAX[®] (liste II)- NAPROSYNE[®] (liste II)

d- Dérivés de l'acide anthranilique ou fénamates.

Ils sont peu différents des précédents mais donnent plus d'incidents et d'accidents digestifs.

D'un autre côté, ils bénéficient d'une très large diffusion ce qui peut expliquer cette recrudescence d'effets indésirables. On y trouve:

- Diclofénac ou VOLTARENE[®] (liste II) - VOLDAL[®] (liste II) - XENID[®] (liste II)
- Acide méfénamique ou PONSTYL[®] (liste II)
- Acide niflumique ou NIFLURIL[®] (liste II)

e- Dérivés de l'oxicam.

Les OXICAM ont des propriétés voisines de celles des propioniques mais ont une tolérance très mauvaise notamment digestive. Ce sont des composés tels que:

- Piroxicam ou FELDENE[®] (liste I) - BREXIN[®] (liste I)
- Ténoxicam ou TILCOTIL[®] (liste I)

4-1-3- Les inhibiteurs préférentiels.

Cette classe comporte des molécules assez récentes: le méloxicam MOBIC[®], le nimésulide NEXEN[®], la nabumétone NABUCOX[®].

Ces molécules, aux doses thérapeutiques, inhibent uniquement la cyclooxygénase-2. Elles n'ont, dans les tests, aucune activité sur la production de thromboxane donc aucune activité sur la COX-1. Mais il apparaît qu'à des doses plus élevées, elles possèderaient une activité sur la cyclooxygénase-1.

4-1-4- Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2.

Cette classe regroupe deux molécules nouvelles sur le marché: le célécoxib CELEBREX[®] et le rofécoxib VIOXX[®]. Ces molécules font l'objet de l'étude de la troisième partie. Elles sont, même à hautes doses, spécifiques de la cyclooxygénase-2. Elles ne possèdent aucune activité sur la COX-1.

4-2- PHARMACOLOGIE.

4-2-1- Action antipyrétique.

Les AINS diminuent la fièvre d'origine infectieuse, inflammatoire ou néoplasique en entravant la synthèse de prostaglandines pyrogènes (PG E2), induite par des cytokines (interleukine-1) dans l'aire préoptique de l'hypothalamus, centre de la thermorégulation.

4-2-2- Action anti-inflammatoire.(67)

Les AINS agissent en inhibant la formation des prostaglandines au niveau du foyer inflammatoire et ceci par inhibition spécifique de la cyclooxygénase. Les prostaglandines impliquées sont la PG E2 et la PG I2 qui ont une action vasodilatatrice et augmentent la perméabilité vasculaire en synergie avec les autres médiateurs.

Les anti-inflammatoires inhibent donc surtout la composante vasculaire de la réaction inflammatoire, responsable de la tétrade «chaleur, rougeur, douleur et œdème ».

L'action anti-inflammatoire requiert des posologies élevées par rapport à l'action antalgique. Cette caractéristique est à l'origine de la commercialisation d'AINS faiblement dosés comme antalgiques (ibuprofène à 200mg par exemple).

Les anti-inflammatoires n'ont pas d'action proprement curative des processus inflammatoires chroniques et de ce fait, leur arrêt est suivi de la reprise de la symptomatologie inflammatoire. Ils ne modifient donc pas le cours évolutif des rhumatismes inflammatoires chroniques.

4-2-3- Action antalgique.

Les AINS agissent à la fois au niveau périphérique et central mais ce sont les effets périphériques qui dominent. Cette propriété, qui s'exprime même aux faibles doses, se manifeste avec prédilection, dans les affections de l'appareil locomoteur, les céphalées, les dysménorrhées, les douleurs dentaires et postopératoires, voire la colique hépatique ou néphrétique.

En définitive, les AINS sont surtout efficaces dans les douleurs par «excès de nociception» quand les prostaglandines stimulent la douleur induite par d'autres médiateurs de l'inflammation (bradykinine, histamine).

Pour mémoire, les AINS forment avec le paracétamol le pallier 1 dans l'échelle de la douleur proposée par l'O.M.S. dans le traitement des douleurs chroniques cancéreuses.

4-2-4- Action antiagrégante.

Tous les AINS interfèrent avec l'agrégation plaquettaire, mais seule l'aspirine allonge nettement le temps de saignement (50-100 % en moyenne). Cela tient à sa capacité d'inactiver définitivement la cyclooxygénase plaquettaire, qui catalyse la formation de thromboxane A₂ (TX A₂), puissant agrégant et vasoconstricteur. Cette action a pour corollaire l'indication de l'aspirine comme antithrombotique.

L'Aspirine est ainsi utilisée dans la phase aiguë de l'infarctus du myocarde (Kardégic 160mg, Solupsan 160mg) ou pour la prévention secondaire des accidents ischémiques cérébraux ou myocardiques liés à l'athérosclérose (Kardégic 300mg, Aspirine Upsa 325 mg).

4-3- LES INDICATIONS. (60)-(62)-(68)

Bien qu'ils aient le même profil pharmacologique, les AINS ne partagent pas les mêmes indications thérapeutiques et seront divisés en quatre groupes:

4-3-1- Groupe 1 : les pyrazolés, inscrit sur la liste 1.

L'emploi de la phénylbutazone est limité, en raison de ses risques hématologiques, rénaux, hépatiques, au traitement des arthrites aiguës microcristallines (en cures brèves, inférieures à 7 jours) et aux rhumatismes inflammatoires chroniques, après échec d'autres AINS réputés moins nocifs.

4-3-2- Autres AINS de la liste 1 : Piroxicam, Meloxicam,

Métacine...

Leurs indications s'étendent à l'ensemble de la pathologie de l'appareil locomoteur, en traumatologie, en médecine sportive et en rhumatologie. Ils sont utilisés:

- soit au long cours comme traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante...) et dans certaines arthroses douloureuses et invalidantes,

- soit pour de courtes durées dans les arthroses, radiculalgies aiguës et pathologies abarticulaires dont tendinites et bursites.

4-3-3- AINS de la liste 2 : Acide tiaprofénique, Kétoprofène,

Diclofenac...

Ils peuvent revendiquer, en plus des précédentes, des indications dans diverses affections douloureuses ou inflammatoires d'ordre traumatologique (entorse), gynécologique (dysménorrhées primitives, ménorragies fonctionnelles...), ORL et stomatologiques (pathologies inflammatoires, douleurs dentaires...) et dans les états fébriles.

4-3-4- Les AINS antalgiques et l'aspirine.

Ils méritent une place particulière parce qu'ils sont délivrés (pour la plupart) sans ordonnance, destinés surtout au «traitement symptomatique des affections douloureuses ou fébriles. »

Plusieurs AINS sont commercialisés comme antalgiques: certaines spécialités d'aspirine, l'ibuprofène 200 mg, le kétoprofène 25 mg, le fénoprotène, l'acide méfénamique.

Leur caractéristique commune est une restriction des doses unitaires et quotidiennes qui, en principe, ne leur permet pas de diminuer la composante œdémateuse de la réaction inflammatoire tout en étant efficaces sur la douleur (et la fièvre). La limitation posologique a pour conséquence une réduction du risque notamment digestif et rénal.

Pour autant, ces médicaments restent des AINS et ils partagent les effets indésirables, les interactions et contre-indications de leur classe.

Dans cette indication la posologie quotidienne d'aspirine ne doit pas dépasser 3g chez l'adulte et 2g chez le sujet âgé.

4-4-CONTRE-INDICATION.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.

4-4-1- Contre-indications. (60)

Les contre-indications à l'emploi des AINS sont les suivantes:

- Ulcère gastroduodéal en évolution;
- Insuffisance hépatique ou insuffisance rénale sévère;
- Grossesse (dernier trimestre surtout) ou allaitement;
- Infection en particulier ostéo-articulaire, non parfaitement contrôlée au préalable

par un traitement antibiotique;

- Troubles de la coagulation qui proscrivent les injections intramusculaires;
- Antécédents d'hypersensibilité à un AINS qui interdisent son emploi ultérieur et, par prudence, celui d'une molécule de la même famille chimique, voire de l'ensemble des AINS si cette réaction entre dans le cadre d'un syndrome de Widal (syndrome associant une polypose nasale à un asthme non allergique à l'aspirine).

4-4-2- Interactions médicamenteuses.

4-4-2-1- Les interactions majeures.

a-Communes aux AINS.

Elles contre-indiquent de façon absolue ou relative l'association d'un AINS aux produits suivants :

- Anticoagulants oraux, antiagrégants plaquettaires principalement ticlopidine (Ticlid[®]) ou clopidogrel (Plavix[®]) : susceptibles d'aggraver le saignement d'éventuelles lésions digestives induites par les AINS d'autant que ceux-ci pourraient majorer leur action sur l'hémostase. L'AINS ajoute son action d'inhibition des plaquettes à celle anticoagulante ou antiagrégante du médicament auquel il est associé. Les antivitamines K, eux, vont être déplacés de leur site de fixation protéique entraînant ainsi une augmentation de leur fraction libre active et donc de l'hémorragie.
- Méthotrexate: dont les AINS (aspirine, kétoprofène et phénylbutazone surtout) diminuent la clairance rénale, potentialisant ainsi son action.
- Lithium: dont les AINS (mis à part l'aspirine) réduisent l'élimination urinaire justifiant un contrôle de la lithiurie pour adapter la posologie.
- Autres AINS, y compris les AINS proposés comme antalgiques, vu l'augmentation du risque ulcérogène et hémorragique gastroduodéal. Il en va de même de l'association AINS-corticoïde.

b- Particulières.

- La phénylbutazone est fortement déconseillée chez les malades traités par un médicament réputé myélotoxique tel que les sels d'or, mais aussi par la phénytoïne (Di-hydan[®]) ou un sulfamide hypoglycémiant. Dans ce dernier cas, il y a un risque de surdosage par augmentation de la concentration plasmatique libre du sulfamide, pharmacologiquement active et donc risque d'hypoglycémie voire de coma hypoglycémique.
- L'aspirine à faible dose (<2g/j) entre en compétition avec la sécrétion tubulaire d'acide urique et antagonise l'activité de la benzbromarone (Désuric[®]).

Aux doses supérieures à 4g/j, cet AINS a des propriétés uricosuriques, son effet inhibiteur de la réabsorption tubulaire d'acide urique étant alors prédominant.

L'aspirine, aux doses >3g/j essentiellement, est susceptible de majorer l'action des antidiabétiques (sulfamides, voire insuline).

4-4-2-2- Les interactions mineures.

Elles impliquent un renforcement de la surveillance et le cas échéant, des dispositions particulières.

- Antihypertenseurs. diurétiques. β -bloquants dont l'activité antihypertensive est diminuée. Ceci s'explique vraisemblablement par l'inhibition des prostaglandines rénales par les AINS. Chez ces patients, l'introduction d'un AINS expose au risque d'une poussée d'hypertension artérielle. Inversement, l'arrêt de l'anti-inflammatoire

peut être suivi d'une hypotension, si la posologie de l'hypotenseur a été majorée pendant la durée de l'association médicamenteuse. Les diurétiques potentialisent en outre la néphrotoxicité des AINS.

- Stérilet: la prise d'un anti-inflammatoire est susceptible de diminuer l'efficacité du stérilet. Cet antagonisme est expliqué par l'inhibition des prostaglandines utérines impliquées dans l'action du dispositif intra-utérin. Toutefois, cette moindre efficacité est discutée par certains auteurs.
- Antiacides à base d'hydroxyde d'aluminium: Ils sont susceptibles de réduire la biodisponibilité de certains AINS et seront donc administrés une heure après ceux-ci, les AINS étant pris de préférence au cours d'un repas.

4-5- LES EFFETS INDESIRABLES DES AINS. (60)-(62)-(69)-(70)

4-5-1- Les effets indésirables digestifs. (72)-(60)-(73)-(69)-(71)

Trente millions de personnes à travers le monde consomment chaque jour un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), salicylé ou non.

Depuis la découverte de l'aspirine, il y a plus de cent ans de nombreuses molécules ont fait leur apparition sur le marché donnant à cette classe médicamenteuse le privilège d'être l'une des plus prescrites au monde, du fait de son activité analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire.

Le revers de la médaille a malheureusement été mis en évidence au début des années 1980, date des premières études épidémiologiques démontrant une relation entre la prise d'AINS et

la survenue d'effets indésirables digestifs graves (perforation gastrique, ulcère gastrique, hémorragie digestive) et rénaux. Bien qu'en terme de fréquence ces effets indésirables soient très rares, entre 0.1 et 1 %, le volume de prescription est tel que ces complications représentent un véritable problème de santé publique. On estime par exemple que le nombre de complications sévères imputables à une complication digestive des AINS aux USA est de 200 000 par an et le nombre de décès de 10 000 à 20 000 par an.

Afin d'améliorer la tolérance des AINS, de nombreux laboratoires de recherche se sont penchés sur les mécanismes intimes de la toxicité digestive.

Les AINS ont tous comme point commun d'inhiber la cyclooxygénase (COX), enzyme impliquée dans la synthèse des prostaglandines. Or, il est clairement démontré que les prostaglandines sont impliquées dans les processus inflammatoires mais participent également à la protection de la muqueuse gastrique. Ainsi, les effets recherchés anti-inflammatoires et les effets indésirables gastriques sont la conséquence d'une propriété commune des AINS, l'inhibition de synthèse de prostaglandines.

Cependant d'autres mécanismes ont été proposés pour expliquer l'effet des AINS et de l'aspirine, ainsi que pour expliquer leur toxicité digestive, comme par exemple un effet toxique direct de l'aspirine sur la muqueuse gastrique.

4-5-1-1-Une double agression.

Les dommages gastriques induits par les AINS sont en fait le résultat d'une double

toxicité, à la fois directe par contact acide avec la muqueuse mais également indirecte par l'effet inhibiteur sur les prostaglandines.

Schoen et Vender ont introduit l'hypothèse d'une double attaque sur la muqueuse gastro-intestinale. La blessure initiale serait due aux dommages directs causés par les AINS, suivie par un effet systémique dû à l'inhibition des prostaglandines. Les effets sont additifs même si les dommages topiques et systémiques sont suffisants à eux seuls pour léser la muqueuse gastrique.

Pour les lésions observées lors de l'administration d'AINS gastroprotégés, l'inhibition des PG cytoprotectrices semble en être l'origine. Cette inhibition pourrait en effet induire une muqueuse fragilisée, vulnérable aux différentes agressions acides tels que l'acidité, la pepsine... .

4-5-1-2- Les dommages gastriques acides non liés à l'inhibition de la cyclooxygénase. (10)-(42)-(63)-(69)

a- Par effet direct.

Des expériences ont montré que l'administration intra-gastrique d'ASPIRINE et, dans une moindre mesure, d'autres AINS, provoque la rupture de la barrière muqueuse.

Par contre, l'administration intraveineuse ne modifie pas le fonctionnement de cette barrière. Il existe donc bien une composante locale de l'action toxique des AINS.

Cet effet est lié à la structure chimique des AINS qui sont, pour la plupart, des acides faibles.

Le mécanisme lésionnel a été particulièrement étudié dans le cas de l'ASPIRINE, acide faible de $pka = 3,5$.

Dans l'environnement fortement acide du milieu gastrique normal ($pH < 2,5$), l'ASPIRINE se présente essentiellement sous forme non ionisée, liposoluble.

La membrane cellulaire muqueuse, de par sa structure lipoprotéique, va faciliter la libre diffusion de l'aspirine.

A l'intérieur de la cellule, le pH étant alcalin, l'ASPIRINE va s'accumuler sous forme ionisée, mécanisme connu sous le nom de «captation ou piégeage des ions».

Cette accumulation, en perturbant l'équilibre osmotique et les systèmes tampons de la cellule, serait à l'origine de troubles de la perméabilité et de lésions muqueuses.

Des études en auto-histographie ont confirmé que les AINS acides étaient bien accumulés dans les cellules muqueuses alors que les AINS non acides ne l'étaient pas.

L'absorption de l'ASPIRINE est associée en quelques minutes à des flux ioniques anormaux à travers la muqueuse: les ions Na^+ et K^+ sont sécrétés dans la lumière gastrique alors que les ions H^+ passent de la lumière dans la muqueuse. Ce flux anormal d'ions H^+ , appelé «rétrodiffusion des ions hydrogènes», est à l'origine de ces lésions de la muqueuse mais les mécanismes exacts restent encore inconnus.

b- Par effet indirect.

Les AINS peuvent avoir un deuxième effet local: en effet, l'excrétion biliaire des métabolites actifs et le reflux gastroduodénal sont susceptibles d'entraîner des lésions au niveau de la muqueuse.

4-5-1-3- Effets liés à l'inhibition des PG.

Les effets locaux ne sont pas les seuls responsables des dommages gastriques:

- En effet, les comprimés à délitement entérique produisent moins de lésions de la muqueuse gastro-duodénale que les formes de comprimés classiques mais sont malgré tout ulcérogènes.
- De la même manière, des ulcères gastro-dudodénaux apparaissent après administration parentérale ou rectale d'AINS alors qu'il n'y a pas eu de modification de la muqueuse gastrique.
- Enfin, les prodrogues, qui n'exercent leur effet qu'après absorption et transformation en métabolite actif, entraînent des ulcères malgré leur faible effet sur la muqueuse.

Les manifestations systémiques des AINS sont dues à la diminution de la synthèse de différentes prostaglandines au niveau de la muqueuse digestive, ceci grâce à l'inhibition de la cyclooxygénase. Ceci va conduire à une altération de la défense de la muqueuse gastrique.

a- Dommages muqueux digestifs.

-Effets sur le mucus.

Les prostaglandines jouent un rôle important dans la régulation physiologique d'un certain nombre de processus tels que le flux sanguin muqueux, la sécrétion des bicarbonates et du mucus... Par leur action inhibitrice, les AINS entraînent une altération de l'intégrité fonctionnelle de la barrière muqueuse gastrique ce qui serait le facteur majeur dans le développement d'ulcérations gastriques et d'hémorragies.

Les AINS vont tout d'abord inhiber la sécrétion de mucus gastrique facilitant ainsi la diffusion des ions H^+ par diminution de l'hydrophobicité de surface.

L'inhibition des bicarbonates va entraîner, elle, une augmentation de l'acidité par défaut de tampons. Cette action, combinée à l'effet sur le mucus, explique une diminution du gradient de pH.

- Effets sur le flux sanguin muqueux (FSM).

Le FSM joue un rôle important dans la protection de la muqueuse gastrique contre les lésions. Les AINS vont ainsi induire une ischémie microcirculatoire réduisant ainsi le FSM.

- Production de radicaux libres.

La production de radicaux libres en réponse aux AINS pourrait être la conséquence de l'aiguillage de l'acide arachidonique vers une voie différente de celle de la cyclooxygénase. On aurait ainsi une formation augmentée de leucotriènes et de radicaux oxygénés libres qui pourraient induire des dommages vasculaires et cellulaires.

Des études ont montré que les inhibiteurs de la 5-lipo-oxygénase et des antagonistes des leucotriènes réduisent les capacités ulcérogènes de l'indométacine lors d'une administration simultanée.

L'amélioration par des antioxydants et des agents réducteurs des dommages induits par les AINS suggère que l'action toxique des radicaux oxygénés joue un rôle central dans les lésions muqueuses gastroduodénales provoquées par les AINS.

- Localisation anatomique.

Les gastropathies provoquées par les AINS se manifestent principalement dans l'antra et la région prépylorique de l'estomac mais un tiers des lésions muqueuses apparaît dans le premier segment duodéal.

Moins communément, des lésions peuvent se rencontrer au niveau oesophagien, intestinal (grêle, colon), anorectal.

b- Rôle des iso-enzymes de la cyclooxygénase.

Les mécanismes, par lesquels la synthèse des prostaglandines muqueuses est diminuée, entraînant ainsi une altération de la muqueuse n'ont pas été totalement élucidés.

De récentes études ont cependant démontré la présence de deux iso-enzymes de la cyclooxygénase.

- La première (COX-1) est une enzyme constitutionnelle et ubiquitaire qui participe à l'homéostasie. Elle catalyse notamment la synthèse de prostaglandines intervenant dans la cytoprotection de la muqueuse gastrique.
- La seconde (COX-2) est une enzyme d'adaptation. Quasi virtuelle à l'état basal, sa production augmente considérablement sous l'influence de divers stimulus. En réponse à l'inflammation, par exemple, son expression augmente considérablement. En effet, des cytokines pro-inflammatoires induisent sa synthèse dans les monocytes qui libèrent alors des prostaglandines concourant à la réaction inflammatoire.

De là est née l'idée d'AINS agissant préférentiellement au niveau de la COX-2, ce qui permettrait de réduire les effets digestifs. Nous étudierons un peu plus loin les avantages et inconvénients de ces composés spécifiques de la COX-2.

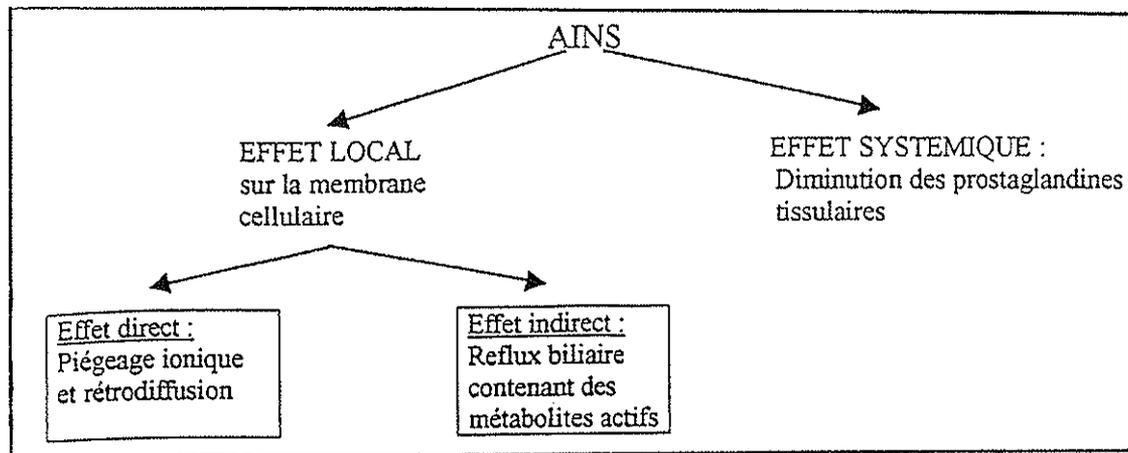


Figure 16 : mécanisme de la toxicité digestive des AINS.

4-5-1-4- Les lésions digestives induites par les AINS. (63)-(62)-(76)-

(80)

L'agressivité des AINS vis-à-vis de la muqueuse digestive est considérée comme un des inconvénients majeurs de ce type de médicaments.

Des lésions sont retrouvées sur tout le tractus digestif mais elles sont particulièrement importantes et souvent accompagnées de complications au niveau gastro-duodéal.

a- Au niveau gastro-duodéal.

- Les effets indésirables mineurs.

Il s'agit de gastralgies, nausées, vomissements, dyspepsies. Ces effets sont sans gravité et leur fréquence naturelle est mal connue en l'absence de déclaration systématique.

- Les effets indésirables graves.

Les complications graves recouvrent:

- Les ulcères gastro-duodénaux
- Les hémorragies digestives
- Les perforations.

b- Au niveau œsophagien ou intestinal.

- Les effets indésirables mineurs.

Ils sont plus rares. On a une majoration d'une symptomatologie de reflux gastro-oesophagien, sensation de ballonnement abdominal, troubles du transit à type de constipation ou plus souvent de diarrhée.

- Les effets indésirables majeurs.

La survenue d'une ulcération œsophagienne au cours ou à la suite d'un traitement par AINS a rarement été rapportée.

La symptomatologie consiste le plus souvent en une douleur ou une brûlure œsophagienne et, dans une moindre mesure, en une dysphagie. Un certain nombre de facteurs augmentent le risque d'ulcération œsophagienne comme la présence d'un reflux gastro-oesophagien (RGO) ou d'une œsophagite préalable. On peut également avoir des sigmoïdites dont les complications vont être la perforation ou l'hémorragie.

c- Les facteurs favorisants et groupes à risque. (75)

Le risque de développer un ulcère est plus élevé au cours des trois premiers mois de prise d'un AINS mais on a démontré également un effet dose-dépendant des accidents.

- Les facteurs favorisants.

On trouve:

- Les antécédents d'ulcère
- L'association avec un corticoïde
- Les associations d'AINS
- La diminution de la fonction rénale.

-les groupes à risque. (68)

Le risque relatif est plus élevé au cours des trois premiers mois de prise d'un AINS. Les personnes âgées représentent un groupe à haut risque. D'après certaines études le risque serait aussi plus élevé chez la femme.

Les avis divergent quant à l'importance de la survenue d'accidents digestifs en relation avec le sexe, le tabagisme ou la consommation d'alcool.

d-Comparaison de la tolérance digestive de divers AINS. (68)-(77)

Peut-on comparer la tolérance digestive des divers AINS à la disposition du thérapeute?

Plusieurs études ont tenté de le faire.

En Grande-Bretagne, le C.S.M (Committee on Safety of Medicines) a classé les divers AINS en fonction du nombre d'accidents gastro-intestinaux graves rapportés pour 100 000 prescriptions durant les 5 dernières années: Parmi les 7 produits classés, l'ibuprofène a été considéré comme le moins toxique, suivi du diclofenac et du naproxène. L'indométacine a été classée quatrième, le piroxicam sixième.

- Les études.

A partir de 4 études, on a rassemblé des données concernant 5 produits parmi les plus utilisés et les plus documentés: l'ibuprofène, le diclofénac, le naproxène, l'indométacine et le piroxicam.

- L'étude de Griffin, publiée en 1991, a comparé 1415 patients de plus de 65 ans, hospitalisés pour ulcères à 7063 témoins appariés en âge et en sexe. (78)
- L'étude de gavage, publiée en 1993, a comparé 494 patients hospitalisés pour hémorragies ou perforations digestives, à 972 témoins appariés hospitalisés pour une autre cause. (79)
- L'étude de Garcia-Rodriguez, publiée en 1994, a comparé 1457 malades hospitalisés pour hémorragies ou perforations digestives à 10000 témoins. (80)
- L'étude de Langman, publiée en 1994, a comparé 1144 patients de plus de 60 ans, hospitalisés pour hémorragies digestives ulcéreuses à 2115 témoins appariés en âge et en sexe. (81)

- Les résultats. (77)-(80)-(78)-(82)

Ces 4 études ont permis de calculer un risque relatif de toxicité digestive pour les différents AINS.

Figure 17 : Toxicité digestive comparée de divers AINS

| | RISQUE RELATIF DE TOXICITE DIGESTIVE (I.C. 95) | | | | Rang |
|--------------|--|-------------|---------------|--------------|------|
| | Griffin (32) | Savage (66) | Garcia-R (64) | Langman (40) | |
| Ibuprofène | 3.3 | 1.9 | 2.9 | 2.2 | 1 |
| Diclofénac | | 3.3 | 3.9 | 4.2 | 2 |
| Naproxène | 6.2 | 5.1 | 3.1 | 9.1 | 3 |
| Indométacine | 6.0 | 13.9 | 6.3 | 11.3 | 4 |
| Piroxicam | 6.3 | 6.4 | 18.0 | 13.7 | 5 |

IC = intervalle de confiance

Il existe une certaine concordance entre ces différentes études. En effet, l'ibuprofène est toujours le produit le moins toxique. Viennent ensuite, dans l'ordre et dans toutes les études sauf une, le diclofénac et le naproxène. Enfin, les 2 produits les plus toxiques sont, dans l'ordre, l'indométacine (sauf dans une étude) et le piroxicam dans toutes les études sauf une. On peut donc assez légitimement, au vu de ces études, classer ces 5 AINS du moins gastro-toxique (l'ibuprofène) au plus gastro-toxique (le piroxicam).

On peut comparer ce classement des AINS en fonction de leur gastro-toxicité à la sélectivité *in vitro* de leur effet sur les cyclooxygénases tel qu'il a été publié par l'équipe de Sir J. Vane.

La sélectivité est déterminée par le rapport des concentrations inhibitrices 50 % (CI50)* de COX-2 sur COX-1 soit $(CI50)_{COX-2} / (CI50)_{COX-1}$. Plus ce rapport est bas, plus l'AINS est sélectif de la COX-2.

*La CI50 (ou concentration inhibitrice 50%) correspond à la concentration du produit testé capable d'inhiber 50% de l'activité enzymatique:

Figure 18 : Toxicité digestive de divers AINS et sélectivité COX-2

| | Toxicité digestive Rang | COX-2/COX-1 [8] | Sélectivité COX-2 Rang |
|--------------|----------------------------|--------------------|---------------------------|
| Ibuprofène | 1 | 15.0 | 3 |
| Diclofénac | 2 | 0.7 | 2 |
| Naproxène | 3 | 0.6 | 1 |
| Indométacine | 4 | 60.0 | 4 |
| Piroxicam | 5 | 250.0 | 5 |

Incontestablement certaines similitudes de classement sont frappantes. Les 2 produits les plus gastro-toxiques sont ceux qui ont la moins bonne sélectivité COX-2. Cependant on est surpris de constater que le produit le moins gastro-toxique (l'ibuprofène) n'est pas, loin de là, le plus sélectif, et qu'il l'est beaucoup moins que le naproxène et le diclofénac.

A partir de ces 4 études témoins, un index de toxicité digestive moyen a été calculé et comparé à la valeur du rapport COX-2/COX-1. On s'aperçoit alors que la différence de gastro-toxicité des différents produits est loin d'être proportionnelle à la différence de sélectivité COX-2. Par exemple, le piroxicam est en moyenne 3 fois plus toxique que le diclofénac (index de toxicité digestive moyens respectifs: 11.1 et 3.8), alors que ce dernier est 300 fois plus sélectif pour COX-2 (rapports COX-2/COX-I respectifs: 250 et 0.7).

Figure 19 : risque relatif de toxicité digestive moyen et sélectivité COX-2

| | Griffin | Savage | Garcia-R | Langman | MOY. | COX-2/COX-1 [8] |
|--------------|---------|--------|----------|---------|------|--------------------|
| Ibuprofène | 3.3 | 1.9 | 2.9 | 2.0 | 2.5 | 15.0 |
| Diclofénac | - | 3.3 | 3.9 | 4.2 | 3.8 | 0.7 |
| Naproxène | 6.2 | 5.1 | 3.1 | 9.1 | 5.9 | 0.6 |
| Indométacine | 6.0 | 13.9 | 6.3 | 11.3 | 9.4 | 60.0 |
| Piroxicam | 6.3 | 6.4 | 18.0 | 13.7 | 11.1 | 250.0 |

Mais la façon d'interpréter les résultats de ces enquêtes épidémiologiques est contestable.

Le volume de prescription, les posologies ne sont pas toujours bien documentées. Surtout, la Maladie justifiant la prescription d'AINS n'est jamais précisée.

Or, il est probable que certains anti-inflammatoires sont souvent prescrits, à posologie plus forte chez certains sujets: sujets plus sévèrement atteints, maladies inflammatoires chroniques. Ceux-ci sont plus exposés aux accidents digestifs graves.

On peut aussi discuter la détermination de la sélectivité des effets des différentes molécules sur la COX-2. Les valeurs du rapport COX-2/COX-I déterminées in vitro, par l'équipe de Sir Vane sont bien différentes de celles rapportées, toujours in vitro par d'autres équipes. Enfin, ces valeurs établies in vitro ne sont pas forcément transposables à l'homme. (82)

4-5-2- Les autres effets.

4-5-2-1- Hépatiques.

- Les manifestations mineures sont représentées par une simple élévation des transaminases, plus rarement des phosphatases alcalines. Elles sont fréquentes lors d'un traitement prolongé. Une augmentation supérieure à trois fois la normale impose l'arrêt du traitement anti-inflammatoire.
- Les manifestations majeures sont exceptionnelles et sont de type hépatite mixte (à la fois cytolytique et cholestatique). Elles ont été observées avec les pyrazolés, les indoliques et certains propioniques. L'évolution est en général favorable après l'arrêt du traitement, qui se trouve alors définitivement contre- indiqué. Le mécanisme de ces hépatites est vraisemblablement immuno-allergique.

4-5-2-2- Dermatologiques.

- Les manifestations mineures sont faites d'éruptions diverses érythémateuses, morbilliformes, maculopapuleuses ou urticariennes d'origine allergique.
- Les manifestations majeures sont des éruptions bulleuses, de survenue exceptionnelle exposant au risque gravissime de développement de syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson.

4-5-2-3- Hypersensibilité.

Les manifestations d'intolérance aux AINS n'épargnent aucun AINS. Elles consistent en prurit, éruptions diverses, urticariennes ou non, stomatite, bronchospasme, rhinite ou, dans une moindre mesure, œdème de Quincke et réactions anaphylactiques.

Elles traduisent une hypersensibilité soit authentiquement immuno-allergique, soit liée à un terrain particulier caractérisé par une perturbation du métabolisme de l'acide arachidonique, d'où l'existence d'intolérances croisées entre AINS sans parité chimique. En fait, l'inhibition de la voie de la cyclooxygénase pourrait favoriser la voie de la lipooxygénase provoquant une augmentation de la formation de leucotriènes bronchoconstrictrices.

Cet asthme non allergique déclenché par l'aspirine ou tout autre AINS est fréquemment associé à une polypose nasale (syndrome de Widal).

4-5-2-4- Rénaux. (73)

Il en existe deux types:

- Une insuffisance rénale qui peut revêtir trois aspects distincts, de mécanismes différents:

- Insuffisance rénale aiguë oligurique, dite fonctionnelle, car conséquence directe de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales vasodilatatrices. Elle apparaît précocement, après quelques jours de traitement, chez des sujets présentant une hypoperfusion

rénale: insuffisance rénale, hypovolémie vraie (diurétiques) ou hypovolémie efficace (insuffisance cardiaque, cirrhose décompensée, syndrome néphrotique). L'évolution est en général favorable à l'arrêt de l'AINS. Seul le Sulindac serait dépourvu, à doses faibles, d'action sur les prostaglandines rénales et ne provoquerait pas ce type de complications.

- Néphropathie interstitielle aiguë sans syndrome néphrotique, d'origine immuno-allergique, elle laisse assez souvent des séquelles rénales;

- Néphropathie interstitielle aiguë avec syndrome néphrotique pouvant survenir après plusieurs semaines ou mois de traitement, de mécanisme probablement non univoque, évoluant vers la normalisation de la fonction rénale lentement mais complètement après l'arrêt de l'anti-inflammatoire.

- Des perturbations hydro-électrolytiques, en relation avec l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales:

- Rétention hydrosodée provoquant une hémodilution, parfois des œdèmes et pouvant être à l'origine d'une hypertension artérielle ou d'une décompensation cardiaque chez le sujet prédisposé.

- Hypokaliémie par hypo-aldostéronisme.

4-5-2-5- Hématologiques.

Les atteintes des lignées sanguines sont rares, mais certaines sont potentiellement graves, voire mortelles.

Elles sont principalement le fait de la phénylbutazone, mais elles peuvent être observées avec d'autres AINS. Il peut s'agir d'une anémie aplasique isolée exceptionnelle, d'une neutropénie,

d'une agranulocytose, d'une thrombopénie ou d'une atteinte des 3 lignées par aplasie médullaire.

L'existence d'une anémie isolée est le plus souvent en relation avec un saignement digestif occulte et (ou) une hémodilution, provoquée par une rétention hydrosodée. Les AINS sont par contre exceptionnellement responsables d'une anémie hémolytique.

4-5-2-6- Neurosensoriels et neuropsychiques.

Des céphalées, des vertiges, des acouphènes peuvent être provoqués par la prise d'un AINS, tout particulièrement l'indométacine.

Les troubles visuels sont exceptionnels. Il s'agit parfois de troubles moins bien définis: sensation de tête vide, troubles du sommeil, modification du comportement...

4-5-2-7- Gynéco-obstétricaux.

Les AINS sont contre-indiqués chez la femme enceinte, car ils traversent la barrière placentaire et exposent l'embryon et le fœtus à différents risques: effet tératogène potentiel, fermeture prématurée du canal artériel, hémorragie néonatale...

Ils comportent également, du fait de leur action inhibitrice sur la synthèse des prostaglandines, des risques d'allongement de la durée de la gestation et de l'accouchement et des risques

hémorragiques dans le post-partum.

Les AINS sont contre-indiqués chez la femme qui allaite car ils passent dans le lait maternel.

4-5-2-8- Les risques infectieux.

Les monographies de certains AINS signalent qu'ils pourraient faciliter l'extension d'un processus septique, notamment ORL ou stomatologique. Cela tiendrait davantage aux propriétés des AINS, susceptibles de masquer les symptômes d'une infection et de retarder le diagnostic qu'à une improbable diminution des défenses immunitaires sous AINS.

Néanmoins, les injections intramusculaires d'AINS comportent un réel risque de nécrose tissulaire.

5-LE ROFECOXIB : VIOXX®.

5-1-PRESENTATION. (83)

Le rofécoxib porte le nom chimique suivant: 4-[4-(méthylsulfonyl)phényl]-3-phényl-2(5H)-furanone.

Sa structure chimique est la suivante :

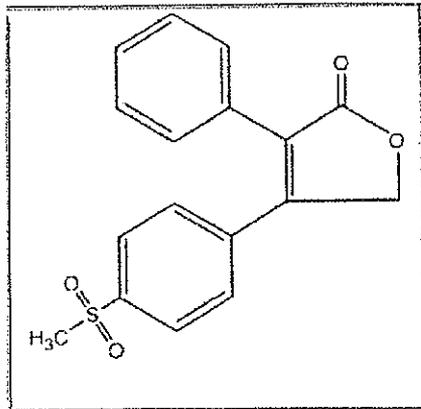


Figure 20 : structure du rofecoxib.

5-1-1-Structure du rofécoxib.

Le rofécoxib est une poudre de couleur blanc-jaune. Il est modérément soluble dans l'acétone, peu soluble dans le méthanol et l'acétate d'isopropyl, très peu soluble dans l'éthanol, pratiquement insoluble dans l'octanol et insoluble dans l'eau. La formule empirique est C₁₇H₁₄O₄S et son poids moléculaire est de 314.36 g/mol.

Le rofécoxib est commercialisé sous le nom de VIOXX® en France et existe sous deux formes galéniques :

- des comprimés dosés à 12.5 ou 25mg de rofécoxib
- une suspension buvable dosée à 12.5 ou 25mg/5mL

5-1-2-Indications. (84)

VIOXX®, premier coxib à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché en France, est un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2, en une seule prise par jour.

Il réduit significativement le nombre d'articulations présentant un gonflement dans la polyarthrite rhumatoïde. La dose recommandée de 25 mg par jour en une seule prise ne doit pas être dépassée.

Il soulage les symptômes dans le traitement de l'arthrose. Ce soulagement est comparable à celui obtenu avec de fortes doses d'AINS tel que le diclofenac et l'ibuprofène. Ce soulagement est ressenti toute la journée jusqu'au lendemain matin avec une seule prise. Chez l'adulte, la dose de départ recommandée est de 12,5 mg une fois par jour. Certains peuvent bénéficier d'une amélioration supplémentaire en augmentant la dose à 25 mg.

5-2-PHARMACOLOGIE. (85) (86).

5-2-1-Absorption.

La biodisponibilité du rofécoxib aux doses thérapeutiques recommandées, c'est à dire 12.5, 25 ou 50mg, est approximativement de 93%.

La concentration maximale plasmatique (C_{max}) est de 0,305 µg/ml.

Le délai pour observer le pic plasmatique (T_{max}) a été évalué entre 2 et 3 heures et on obtient un équilibre de la concentration du rofécoxib après un délai de 4 jours (à la suite de prises répétées de produit).

Les formes comprimés et suspension buvable sont bio-équivalentes.

5-2-2- Distribution.

Le rofécoxib est, approximativement, lié à 85 % aux protéines plasmatiques, cela lorsque sa concentration varie de 0.05 à 25µg/mL.

Le volume apparent de distribution (VD) est de 91L, environ 1,55l/kg.

Le rofécoxib est capable de passer à travers le placenta chez les rats et les lapins, et de passer la barrière hémato-encéphalique chez les rats.

5-2-3-Métabolisme.

Les principaux métabolites sont les cis-dihydro et le trans-dihydro dérivés du rofécoxib, que l'on retrouve à 56% dans les urines. De plus, 8.8% de la dose est retrouvée sous la forme du dérivé glucuronide et du dérivé hydroxylé, produits du métabolisme oxydatif. La biotransformation du rofécoxib et de ses dérivés est réversible chez l'homme, mais dans une faible proportion (5%). Tous les métabolites du rofécoxib sont inactifs à la fois sur les COX1 et sur les COX2.

Les cytochromes P450 jouent un rôle mineur dans le métabolisme du rofécoxib. L'inhibition du CYP3A, réalisé par l'administration de 400mg de ketoconazole, n'affecte pas le métabolisme du rofécoxib. Par contre, l'induction générale du métabolisme hépatique, provoquée par l'administration d'un inducteur non-spécifique tel que la rifampicine à 600mg, produit une baisse de 50% de la concentration plasmatique du rofécoxib.

5-2-4-Excrétion.

Le rofécoxib est majoritairement éliminé par voie hépatique, et une petite partie (1%) étant éliminée dans les urines sous forme inchangée. Après l'administration d'une dose de 125mg, marquée radio-activement, 72% de la dose se retrouve dans les urines, et 14% se retrouve dans les selles sous forme inchangée.

5-2-5-Effets de la nourriture et des antiacides.

La nourriture n'a pas d'effet significatif sur Cmax du rofécoxib, quand celui-ci est pris avec une nourriture très riche, et Tmax est différé de 1 à 2 heures. Les comprimés de rofécoxib peuvent être administrés en dehors des repas.

On observe une diminution de Cmax quand le rofécoxib est administré avec du carbonate de calcium ou un mélange de magnésium/aluminium, cela chez des sujets âgés. La diminution est de 20 % quand le rofécoxib est ingéré avec un autre anti-acide.

5-3-TOXICOLOGIE. (87)

5-3-1-Cancérogenèse, mutagenèse et effet sur la fertilité.

Le rofécoxib n'est pas cancérigène, cela a été observé chez des souris prenant des doses orales de 30mg/kg (pour les mâles) et 60mg/kg (pour les femelles), ce qui correspond à des doses 2 à 5 fois supérieures aux doses utilisées chez l'homme. Cela a été aussi observé chez des rats prenant des doses orales de 8mg/kg (environ 2 à 6 fois les doses utilisées chez l'homme) pendant deux ans.

Le rofécoxib est non-mutagène, cela a été révélé par un test d'Ames, et il est non-clastogène, révélé par un essai sur les aberrations chromosomiques sur des cellules ovariennes d'hamster.

Enfin, le rofécoxib n'influe pas sur la fertilité des rats mâles et cela à des doses de 100mg/kg (de 7 à 20 fois les doses utilisées chez l'homme) et il n'influe pas sur la fertilité des rats femelles et cela à des doses de 30mg/kg (de 7 à 19 fois les doses utilisées chez l'homme).

5-3-2-Effets tératogéniques.

Le rofécoxib est non-teratogénique chez des rats prenant des doses de 50 mg/kg/jour (10 à 28 fois les doses journalières utilisées chez l'homme). Par contre, on observe une légère augmentation de l'incidence des malformations osseuses chez le lapin à des doses de 50mg/kg/jour (1 à <1 fois les doses journalières utilisées chez l'homme). Aucune étude n'a été réalisée chez la femme enceinte.

5-3-3-Effets non-tératogéniques.

Le rofécoxib induit des problèmes au niveau de la pré-implantation et de la post-implantation de l'embryon et réduit la survie de l'embryon et du fœtus, chez le rat et le lapin, à des doses orales supérieures ou égales à 10 et 75mg/kg/jour. Ces changements sont dus à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et non pas le résultat d'une altération permanente de la fonction reproductrice des femelles. On observe aussi une augmentation de la mortalité post-natale chez des rats prenant des doses supérieures ou égales à 5mg/kg/jour (2 à 5 fois les doses utilisées chez l'homme).

5-3-4-Mère allaitante.

Le rofécoxib est excrété dans le lait des rats allaitant, et à des concentrations identiques à celles du plasma. On note une augmentation de la mortalité post-natale et une diminution du poids des rats exposés à du lait provenant de rats prenant du rofécoxib. Les doses utilisées

représentent 6 à 18 fois les doses normales utilisées chez l'homme.

5-3-5-Populations spéciales.

La pharmacocinétique du rofécoxib est la même chez l'homme et chez la femme.

Après l'administration d'une dose de 25mg, chez des sujets âgés, une augmentation de C_{max} de 34% est observée, par rapport aux sujets jeunes. L'ajustement thérapeutique n'est pas nécessaire chez les sujets âgés, mais il est recommandé de commencer le traitement avec le dosage le plus bas.

On remarque, aussi, une augmentation de 10 à 15% de la C_{max} chez des sujets d'origine noire ou hispanique, par rapport aux sujets d'origine caucasienne, mais aucun ajustement thérapeutique n'est recommandé en fonction de la race.

Des études pharmacocinétiques, réalisées chez des sujets présentant une faible insuffisance hépatique (score de Child-Pugh <6), indiquent que la C_{max} du rofécoxib est identique chez ces sujets et chez des sujets sains. Chez des patients, ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh compris entre 7 et 9), on remarque une augmentation de la C_{max} de 69%, mais d'autres études pharmacocinétiques sont en cours pour évaluer le devenir du rofécoxib chez ce type de patient. Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée chez des sujets présentant une insuffisance hépatique sévère.

Chez des sujets dialysés, on remarque que C_{max} diminue respectivement, de 18 et 19% quand la dialyse a lieu 4 heures après la prise du rofécoxib. Quand la dialyse a lieu 48 heures après la prise de rofécoxib, le profil d'élimination du rofécoxib reste inchangé. Bien que les études cliniques révèlent que l'insuffisance rénale n'influence pas la pharmacocinétique du

rofécoxib, son usage n'est pas recommandé dans ce cas car aucune étude n'a été réalisée sur l'usage du rofécoxib sur une longue période chez ce type de sujet.

5-4-INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES. (31) (88).

Aucune interaction n'a été rapportée au cours d'essais cliniques lorsque VIOXX® était administré en association avec les traitements suivants :

- Aspirine à faibles doses (81 mg/j)
- Kétoconazole
- Contraceptifs oraux
- Cimétidine
- Prednisone, prednisolone
- Anti-acides
- Digoxine.

Des interactions ont été notées avec :

-Warfarine : possibilité d'augmentation du temps de Quick. Surveiller l'INR à l'instauration de rofécoxib.

-Inhibiteurs de l'enzyme de conversion: légère diminution de l'effet antihypertenseur. Comme pour les autres médicaments inhibant la cyclo-oxygénase, en cas d'insuffisance rénale préexistante, possible détérioration supplémentaire de la fonction rénale, habituellement réversible.

-**Aspirine à des doses plus élevées ou autres AINS** : éviter l'association.

-**Ciclosporine**: possibilité d'augmentation de leur effet néphrotoxique ; surveiller la fonction rénale.

-**Lithium**: possibilité d'augmentation de sa concentration plasmatique avec les AINS.

-**Méthotrexate** : possibilité d'augmentation de sa concentration plasmatique: surveiller sa toxicité.

-**Médicaments métabolisés** par le cytochrome P1A2 (théophylline, amitriptyline, tacrine...) et substrats du CYP 3A4 : attention particulière.

-En l'absence d'**inducteurs enzymatiques** puissants **du cytochromes P450**, le métabolisme par ce cytochrome n'est pas la voie métabolique prédominante du rofécoxib. Cependant, avec les inducteurs puissants du cytochrome P450 (rifampicine...), envisager la dose de 25 mg de rofécoxib.

5-5-CONTRE-INDICATIONS. (31) (88).

-Hypersensibilité connue à un composant.

-Ulcère gastro-duodéal en évolution ou saignement gastro-intestinal.

-Insuffisance hépatique modérée ou sévère.

-Clairance de la créatinine estimée < 30 ml/min.

-Antécédents d'asthme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, d'oedème angioneurotique, d'urticaire déclenché par la prise d'aspirine ou AINS.

-3ème trimestre de grossesse et allaitement.

-Maladie inflammatoire de l'intestin.

-Insuffisance cardiaque congestive sévère.

5-6-MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI. (31) (88).

- En cas d'**hypoperfusion rénale**, en particulier chez les patients avec insuffisance rénale, cardiaque non compensée ou cirrhose, altération possible de la fonction rénale. Chez ces patients, surveiller la fonction rénale.

-**Effets hépatiques** : l'élévation des ASAT et des ALAT se rencontre lors de l'utilisation d'AINS classiques. La prise de rofécoxib peut aussi provoquer une augmentation des transaminases, lors des essais cliniques 0,5% des patients prenant ce produit on eu une élévation notable des transaminases.

-**Effets hématologiques** : Le rofécoxib n'influe pas sur le temps de coagulation ou le temps de prothrombine, par contre il a été signalé des cas d'anémie chez des patients prenant du rofécoxib sur de longues périodes.

-Antécédents d'**asthme** : les sujets asthmatiques et sensibles à l'aspirine peuvent, à la suite d'une prise de rofécoxib, déclencher une crise d'asthme.

- Antécédents d'**insuffisance cardiaque**, d'hypertension ou d'oedèmes préexistants: prudence car rétention hydro-sodée possible.

- Le rofécoxib peut masquer **une fièvre**.

- Patients âgés et/ ou ayant une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque: surveillance médicale appropriée.

- **Enfants**: le rofécoxib ne sera utilisé que chez l'adulte.

- Femmes désirant une grossesse: le rofécoxib n'est pas recommandé. Deux premiers trimestres de la **grossesse**: risque potentiel pour le fœtus.

5-7-EFFETS INDESIRABLES. (31) (81) .

-Site non spécifique :

Douleurs abdominales, asthénie, vertige, somnolence, grippe, oedème des extrémités, céphalée, bronchite et infection du conduit urinaire.

-Système cardiovasculaire : hypertension artérielle.

-Système digestif : diarrhée, dyspepsie, inconfort épigastrique, brûlures d'estomac et nausées.

-Système ORL : sinusite.

-Augmentation de ALAT / ASAT (1%) et diminution de l'hématocrite.

-Réactions allergiques sévères possibles comme avec les AINS.

5-8-ETUDES.

5-8-1-Soulagement des symptômes de l'arthrose (89) (90).

L'efficacité de VIOXX[®] a fait l'objet d'une large évaluation dans six études cliniques portant sur plus de 4 000 patients souffrant d'arthrose.

La première étude était la recherche de la dose efficace de VIOXX[®] vs placebo. Deux études ont comparé VIOXX[®] à de fortes doses d'ibuprofène et à un placebo durant six semaines de traitement.

Les études *versus* ibuprofène avaient pour objectif d'établir la comparabilité des traitements en terme d'efficacité.

Toutes ces études étaient en double aveugle, randomisées, avec des groupes parallèles

contrôlés contre placebo et/ ou traitement de référence comparateur. Les patients ont été régulièrement examinés sur une série de critères principaux, secondaires et autres selon la description du tableau ci-dessous, au moyen d'instruments de mesure validés. Plusieurs de ces critères sont ceux du "Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index Questionnaire" (WOMAC). Les critères spécifiques ont été mesurés sur une échelle de Likert à cinq points (0-4) ou sur une Echelle Visuelle Analogique (EVA), de 0 à 100 mm. Les valeurs qui diminuaient représentaient une amélioration pour tous les critères, sauf dans le questionnaire de santé SF-36 où une augmentation des chiffres indiquait une amélioration.

CRITERES D'EFFICACITE DANS LES ETUDES CONTROLEES VIOXX VS

PLACEBO ET/ OU COMPARATEUR.

| | |
|--|--|
| CRITERES PRINCIPAUX | |
| . Douleur à la marche sur une surface plane (WOMAC) | EVA de 0 ("aucune douleur") à 100 mm ("douleur intense") |
| . Evaluation globale de la réponse au traitement par le patient | 5 points sur l'échelle (0 = aucune à 4 = excellent) |
| . Evaluation globale de l'état de la maladie par l'investigateur | 5 points sur l'échelle de Likert (0 = très bon à 4 = très mauvais) |
| CRITERES SECONDAIRES | |
| . Sous-échelle de mobilité (WOMAC) | EVA de 0 ("aucune difficulté") à 100 mm ("difficulté extrême") |
| . Sous-échelle de raideur (WOMAC) | EVA de 0 ("aucune raideur") à 100 mm ("raideur extrême") |
| . Sous-échelle de la douleur (WOMAC) | EVA de 0 ("aucune douleur") à 100 mm ("douleur intense") |

| <u>AUTRES CRITERES</u> | |
|---|--|
| . Evaluation de la réponse au traitement par l'investigateur | 5 points sur l'échelle de Likert (0 = aucune à 4 = excellente) |
| . Sensibilité de l'articulation à la pression (genou ou hanche) | 4 points sur l'échelle de Likert (0 = aucune à 3 = douleur, tressaillement et retrait) |
| . Gonflement de l'articulation (genou uniquement) | 0 = aucune, 1 = présente |
| Questionnaire de santé SF-36 - Score des composantes mentales - Score des composantes physiques | 0 à 100 points (totaux plus élevés = amélioration) |

WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities

EVA = Echelle Visuelle Analogique

SF-36 = Short Form-36

D'après dossier d'AMM.

Tous les patients de ces études devaient répondre aux critères d'inclusion, en particulier ceux de l'âge et la confirmation clinique et radiographique d'arthrose. Tous les patients devaient avoir au moins 39 ans; dans une étude chez les sujets très âgés, ils devaient avoir au moins 80 ans. Tous les patients souffraient d'une arthrose du genou ou de la hanche, depuis au moins 6 mois, avec douleur à la mobilisation ou à la charge. La douleur était au moins partiellement soulagée par le repos durant au moins la moitié des jours du mois qui précédait l'inclusion dans les études. Les patients souffrant d'arthrose du genou devaient présenter à la radiographie des ostéophytes tibio-fémoraux et un pincement articulaire. Ils devaient, de même, satisfaire à des conditions spécifiques pour certains critères d'efficacité. Par exemple: à la suite de l'arrêt du traitement précédent par AINS, ils devaient avoir les caractéristiques suivantes: 40 mm au moins sur le critère "Douleur à la marche sur une surface plane" ; une augmentation de 15 mm

au moins pour ce critère; une aggravation d'un point au moins de l'état global déterminé par l'investigateur sur l'échelle de Likert qui en compte cinq. Les critères d'inclusion dans l'étude n'ayant recruté que des patients très âgés n'ont porté que sur le premier de ces critères. Deux catégories de patients ont été admises: patients prenant régulièrement du paracétamol et patients prenant régulièrement un AINS depuis au moins 25 à 30 jours avant l'inclusion. Les patients prenant du paracétamol n'ont pas été soumis à une période sans traitement. Ceux prenant un AINS l'ont interrompu pendant une période de 3 à 15 jours en fonction de l'AINS utilisé. Les utilisateurs de paracétamol au long cours devaient avoir au moins une intensité de la douleur cotée à 40 mm sur le critère de la "Douleur à la marche sur surface plane (WOMAC)" et un score "d'évaluation de l'état global" moyen, mauvais ou très mauvais, déterminé par l'investigateur, 12 heures après l'arrêt du paracétamol.

La comparabilité de l'efficacité des traitements a été déterminée par les intervalles de confiance et les probabilités a posteriori que les différences moyennes vraies entre les groupes se situent à l'intérieur des limites prédéfinies pour un effet cliniquement important (plus ou moins 10 mm sur l'EVA-douleur et plus ou moins 0,5 sur l'échelle de Likert-Evaluations globales). Cette fourchette est plus étroite que celle recommandée par un consensus d'experts.

De manière générale, les caractéristiques à l'inclusion ont été comparables chez tous les patients recrutés. La moyenne d'âge était de 64 ans dans toutes les études, sauf celle chez les patients très âgés, où elle était de 83 ans. La plupart des patients étaient de sexe féminin (74 %), blancs (82 %), obèses (83 kg en moyenne) ; ils avaient une arthrose du genou (76 %) et la durée moyenne de leur pathologie était de 10,3 ans. La plupart des patients (62 %) se trouvaient au stade fonctionnel II de l'American Rheumatological Association (ARA), les autres se trouvant au stade III (trois) (23 %) ou I (un) (15 %). Les critères principaux

d'efficacité évalués à l'inclusion - douleur à la marche sur surface plane et évaluation de l'état global par l'investigateur - ont indiqué une gravité moyenne des symptômes d'arthrose comparable entre les différents groupes de traitement lors de l'inclusion. Dans l'analyse combinée de 3 études cliniques, les patients traités par VIOXX ont présenté une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo ($p < 0,001$) de la sensibilité articulaire (hanche ou genou), un des signes clefs de l'inflammation.

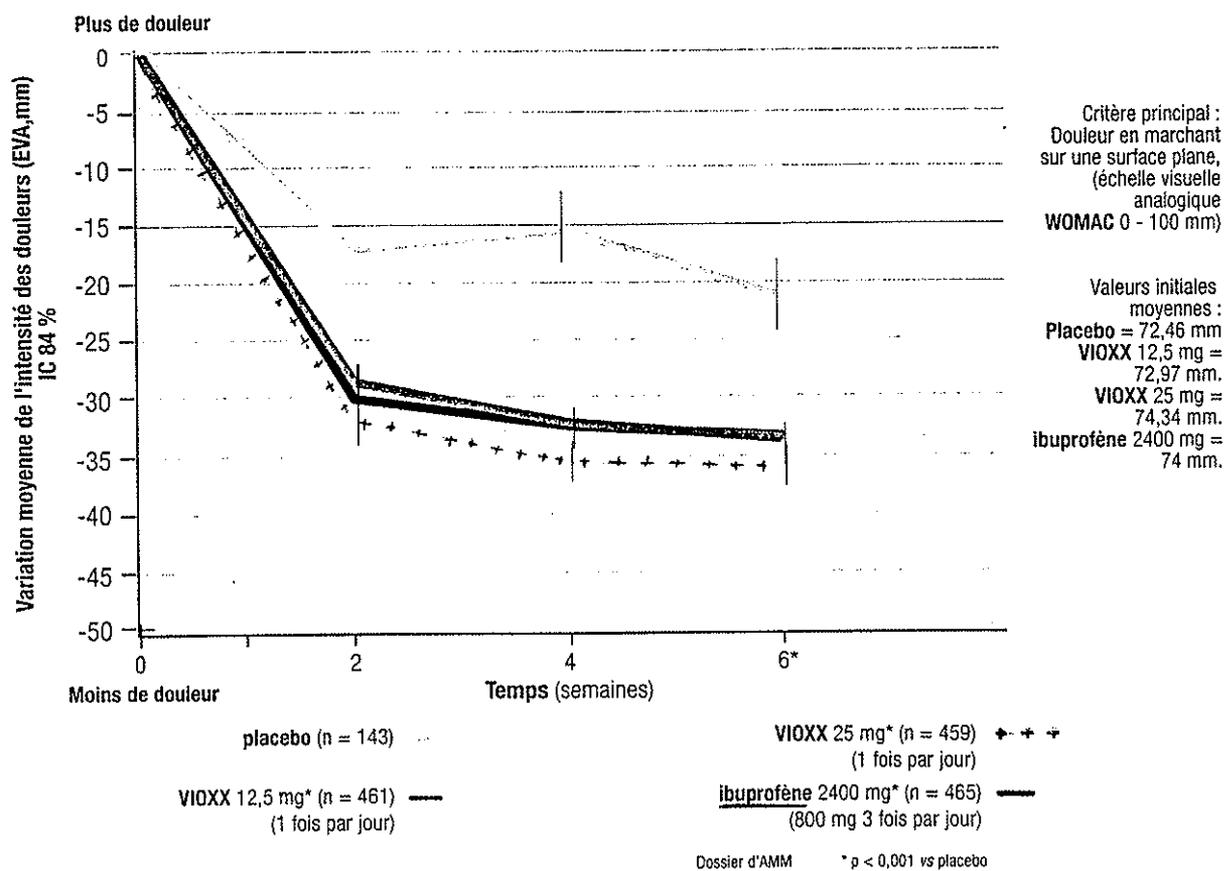
5-8-1-1-Rofecoxib vs ibuprofène.

VIOXX[®] (12,5 et 25 mg) en une seule prise quotidienne a soulagé les douleurs de manière comparable à l'ibuprofène à fortes doses (2400 mg, soit 800 mg trois fois par jour).

Deux études d'équivalence ont comparé VIOXX[®] 12,5 mg/j et 25 mg/j à l'ibuprofène 2400mg/j. Ces études en double aveugle, randomisées, contrôlées par placebo et d'une durée de 6 semaines, ont inclus 1545 patients âgés de 39 ans au minimum et souffrant d'une arthrose du genou ou de la hanche définie par des critères cliniques ou radiologiques. Les symptômes d'arthrose duraient depuis au moins six mois avant la randomisation. L'objectif principal des deux études était la comparabilité de l'efficacité de VIOXX[®] 25 mg/j et de celle de l'ibuprofène. Les modalités d'inclusion, les critères d'évaluation et les objectifs ainsi que l'analyse statistique sont décrits plus haut.

Figure 21 :

**Douleur à la marche sur une surface plane (WOMAC) :
variation moyenne sous VIOXX et ibuprofène par rapport
à l'état initial chez des patients arthrosiques.**



Données cumulées de 2 études d'équivalence : VIOXX 12,5 mg et 25 mg/j (1 prise par jour) vs ibuprofène 2 400 mg/j (3 x 800 mg/j) pendant 6 semaines^{13,69}.

5-8-1-2-Résultats.

VIOXX[®] 12,5 ou 25 mg, en une seule prise quotidienne a amélioré de manière cliniquement significative les trois critères principaux d'efficacité au cours des six semaines de traitement ($p < 0,001$ vs placebo). Les améliorations obtenues avec les deux dosages de VIOXX[®] ont été comparables à celles obtenues avec l'ibuprofène à fortes doses (2400 mg, soit 800 mg, trois fois par jour). Les variations du critère "douleur à la marche sur une surface plane" ont été parallèles à celles de l'évaluation globale de la réponse au traitement par le patient et de l'évaluation globale de l'état de la maladie par l'investigateur. L'amélioration notable des symptômes d'arthrose a été manifeste dès le premier examen sous traitement (à deux semaines).

Les améliorations sous VIOXX[®] des autres critères d'efficacité ont été parallèles aux résultats des critères principaux. L'évaluation globale par le patient, l'évaluation globale de la réponse au traitement par l'investigateur et l'incidence des arrêts de traitement pour manque d'efficacité ont toutes été significativement améliorées sous VIOXX[®] et ibuprofène, comparativement au placebo ($p < 0,05$). Les critères d'évaluation des signes et des symptômes d'arthrose, telles que l'incapacité physique fonctionnelle et la raideur articulaire, ont également été significativement améliorés dans les deux groupes de traitement. Ces améliorations ont été manifestes dès le premier contrôle (semaine 2) et se sont maintenues pendant les 6 semaines de cette étude ($p < 0,05$ contre placebo).

Les effets cliniques de VIOXX[®] chez les patients souffrant d'arthrose se sont maintenus jusqu'à 86 semaines de traitement, comme l'a montré l'extension d'une étude.

La persistance à long terme du soulagement des symptômes par VIOXX[®] a été démontrée dans les phases d'extension de 3 des études, chez des patients qui ont continué à recevoir ce

traitement au-delà de celui initialement prévu. Le bénéfice clinique de VIOXX[®], chez ces patients souffrant d'arthrose, s'est maintenu jusqu'à 86 semaines de traitement dans l'extension maximale de l'étude de recherche de dose.

5-8-1-3-VIOXX[®] chez les patients très âgés.

Dans une étude multicentrique, randomisée, menée en double aveugle, des patients âgés d'au moins 80 ans, atteints de coxarthrose ou de gonarthrose ont reçu pendant 6 semaines VIOXX[®] 12,5 mg/j (n = 118) ou 25 mg/j (n = 56) ou nabumétone 1500 mg/j (n = 115) ou placebo (n = 52).

L'objectif de cette étude était de démontrer l'efficacité globale, le profil de sécurité d'emploi et la tolérance du rofécoxib.

Le rofécoxib et la nabumétone ont été d'une efficacité comparable et plus efficace que le placebo.

VIOXX[®] à la dose quotidienne de 12,5 mg ou de 25 mg administré chez des patients âgés de 80 ans ou plus a démontré une efficacité clinique sur le symptôme de l'arthrose statistiquement supérieure au placebo.

5-8-1-4-Caractéristiques pathologiques et démographiques des patients.

Le programme d'études cliniques de VIOXX[®] chez les patients souffrant d'arthrose a révélé des améliorations cliniquement importantes et durables sur les signes et symptômes d'arthrose, sur le soulagement des douleurs et sur d'autres paramètres d'efficacité importants. Ces études ont été menées chez des patients arthrosiques ayant des caractéristiques

pathologiques et démographiques variées :

- . arthrose du genou ou de la hanche,
- . femmes et hommes,
- . différents stades fonctionnels (ARA I, II et III),
- . avec ou sans gonflement et sensibilité articulaires,
- . avec différents degrés d'arthrose,
- . arthrose affectant également d'autres articulations (33% des patients avaient une arthrose concomitante des articulations interphalangiennes, 21 % une arthrose du pouce, 35% une arthrose rachidienne).

5-8-2-Tolérance générale (91).

VIOXX® a été généralement bien toléré dans les études cliniques

. L'évaluation médicale à large échelle chez des patients souffrant d'arthrose a montré que VIOXX®, inhibiteur sélectif de la COX-2, utilisé aux doses de 12,5 ou 25 mg une fois par jour, était habituellement bien toléré. Qualité d'autant plus importante, que la plupart de ces patients ont habituellement besoin d'AINS. Il est de même important de rappeler que nombre d'entre eux présentaient un risque élevé d'intolérance aux AINS, lié par exemple à la toxicité gastro-intestinale particulière des AINS chez les patients âgés. La moyenne d'âge des patients de l'ensemble des études se situait autour de 60 ans et l'une d'entre elles ne comportait que des patients âgés d'au moins 80 ans. Certains patients avaient d'autres facteurs favorisant une intolérance aux AINS, tels que des antécédents de perforations, ulcères et saignements (P.U.S) gastro-intestinaux (ulcère gastro-duodéal évolutif et saignement gastro-intestinal sont des contre-indications), d'insuffisance rénale modérée, de diabète, d'hypertension ou de maladie cardiovasculaire VIOXX® a été administré six mois ou plus à 1385 patients (39 %),

et une année ou plus à 818 patients (23 %).

. Patients âgés (évaluation chez plus de 2800 patients âgés de 65 à 94 ans) : surveillance médicale appropriée, en particulier si la dose est augmentée à 25 mg/j.

Effets indésirables cliniques

L'incidence globale des effets indésirables signalés chez 2% ou plus des patients traités par VIOXX® (12,5 mg/j et 25 mg/j), ibuprofène (3 x 800 mg/j) ou placebo au cours des études de six semaines dans l'arthrose, est présentée dans le tableau ci-après. L'incidence globale des effets indésirables cliniques a été comparable entre VIOXX® et ibuprofène. La durée de traitement a été comparable pour les trois groupes de traitement, soit 36 à 40 jours environ. Aucun effet indésirable motivant à lui seul un arrêt du traitement n'a été observé avec une incidence supérieure à 1% chez les patients sous VIOXX® 12,5 ou 25 mg en une seule prise quotidienne.

| | PLACEBO | VIOXX 12,5mg/j | VIOXX 25mg/j | IBUPROFENE 800mg*3/j |
|--|---------|-------------------|-----------------|-------------------------|
| <u>GENERAUX</u> | | | | |
| OEDEMES DES MEMBRES INFERIEURS | 0,5% | 2,2% | 2,6% | 1,9% |
| DOULEUR ABDOMINALE | 0,2% | 1,1% | 1,8% | 3,2% |
| <u>CARDIO VASCULAIRE</u> | | | | |
| HYPERTENSION | 0,5% | 1,7% | 2,2% | 1,9% |
| <u>DIGESTIFS</u> | | | | |
| BRULURE D'ESTOMAC | 1% | 1,8% | 2,2% | 4,5% |
| GENE EPIGASTRIQUE | 0% | 2,1% | 2,7% | 4,5% |
| DIARRHEE | 2,9% | 2,6% | 2,4% | 2,6% |
| NAUSEE | 1,2% | 2,1% | 3% | 4% |
| DYSPEPSIE | 0,2% | 1,1% | 2,4% | 3,4% |
| <u>SYSTEME NERVEUX</u> | | | | |
| CEPHALEE | 1,7% | 0,8% | 1,8% | 2,1% |
| <u>DERMATOLOGIQUES</u> (PRURIT, RASH, DERMITE ATOPIQUE) | 2,2% | 2,9% | 2% | 1,9% |

Les données sur la tolérance des études à plus long terme (phase d'extension de 6 mois à 86 semaines) ont été comparables à celles des études sur 6 semaines. Aucun effet indésirable nouveau ou cliniquement important n'a été observé dans l'un ou l'autre des groupes de traitement pendant toute la durée des études à long terme.

Depuis la mise sur le marché ont été rapportées: insuffisance cardiaque congestive, confusion, hallucinations, insuffisance rénale aiguë et sévère habituellement réversible à l'arrêt du traitement.

Événements indésirables biologiques

Chez les patients souffrant d'arthrose, la tolérance générale de VIOXX[®] en ce qui concerne les examens biologiques a généralement été comparable à celle du placebo. Dans les études sur 6 semaines, les augmentations des aminotransférases (alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT)) et les diminutions de l'hémoglobine et de l'hématocrite ont été plus fréquentes sous VIOXX[®] que sous placebo. Il y a eu moins de diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite sous VIOXX[®] que sous ibuprofène ou diclofénac. Dans les études sur 6 mois, l'incidence de l'augmentation de l'alanine aminotransférase a été de 0,5 %, 1,9 % et 1,7 % respectivement dans les groupes placebo, VIOXX[®] 12,5 et 25 mg/j. Pour l'aspartate aminotransférase, elle a été de 0,7 %, 7,8 % et 1,4 %.

D'autres effets indésirables biologiques peu fréquents ont été décrits: élévation de l'urée sanguine, diminution de l'hémoglobine, élévation de la créatinine sérique, élévation des phosphatases alcalines, protéinurie, diminution des érythrocytes, diminution des leucocytes.

5-8-3-Tolérance gastro-intestinale. (92) (93) .

L'évaluation du profil de sécurité d'emploi gastro-intestinale a fait l'objet d'une attention particulière au cours du programme de recherche clinique de VIOXX[®] afin d'analyser les bénéfices éventuels de VIOXX[®] par rapport aux effets indésirables connus des AINS. Plusieurs études contrôlées contre placebo et médicaments de référence ont été effectuées pour évaluer la tolérance gastro-intestinale. Ces études ont comporté des endoscopies gastro-duodénales chez des sujets sains et chez des patients souffrant d'arthrose, une analyse détaillée des perforations, ulcères et saignements (P.U.S.) de la partie haute du tractus digestif cliniquement confirmés chez des patients souffrant d'arthrose. Des études spécifiques ont été menées au plan digestif avec une évaluation de la perméabilité intestinale et la recherche de saignement occulte dans les selles chez des sujets sains.

La prise d'AINS peut être associée à des effets indésirables du tractus gastro-intestinal supérieur, tels que dyspepsie, gêne épigastrique, douleur abdominale, pyrosis, nausée et vomissement. Ces symptômes ont été surveillés de manière prospective dans les études cliniques de VIOXX[®] parce que leur survenue pouvait interférer avec l'observance du traitement.

Les résultats de ces études ont permis d'établir que VIOXX[®] présente un profil de tolérance gastro-intestinale meilleur que celui des AINS comparateurs.

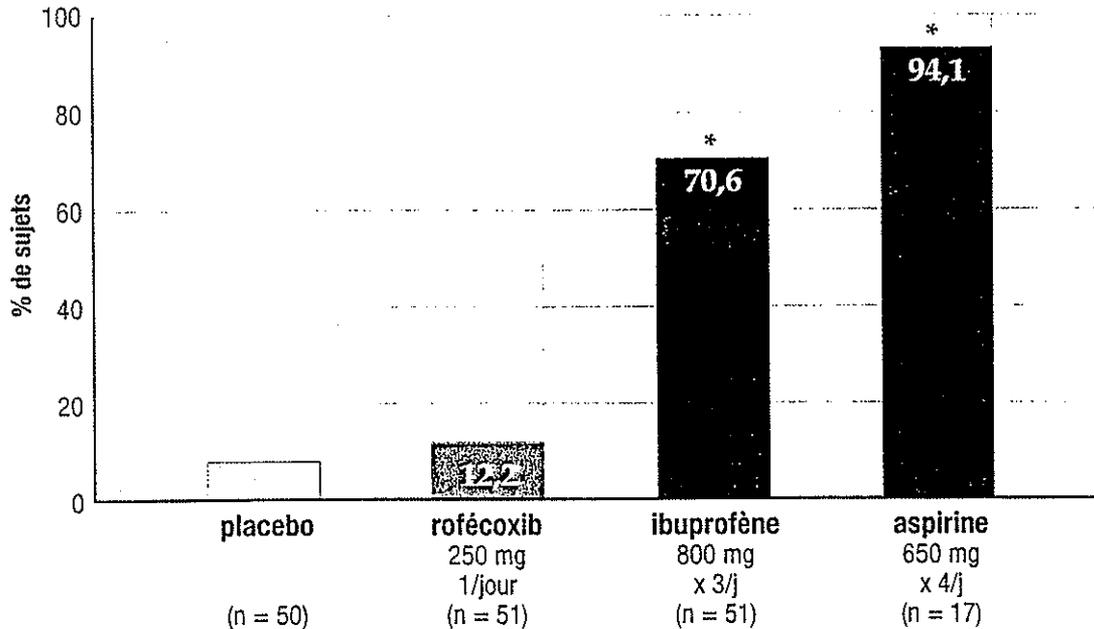
5-8-3-1-Endoscopie gastro-duodénale chez des sujets sains.

L'érosion gastro-duodénale est un critère d'étude important lors de traitements à court terme. Des sujets sains (n = 170, âge 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), 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. La muqueuse était évaluée par endoscopie selon une échelle prédéfinie, les scores allant de 0 à 4. L'objectif de l'étude était la comparaison des effets sur la muqueuse gastrointestinale supérieure de fortes doses de rofécoxib avec de fortes doses d'ibuprofène et d'aspirine. Le critère principal était le pourcentage de sujets qui développaient un score ≥ 2 (c'est-à-dire l'apparition d'une érosion ou plus).

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 gastro-duodénales.

Figure 22 :

Pourcentage de sujets présentant des érosions de la muqueuse gastrique (score >2) après 7 jours de traitement



* p < 0,001 vs placebo et rofécoxib

D'après LANZA⁽¹¹⁾

La posologie maximale recommandée de VIOXX est de 25 mg/j.

5-8-3-2-Endoscopie gastro-duodénale chez des patients souffrant

d'arthrose.

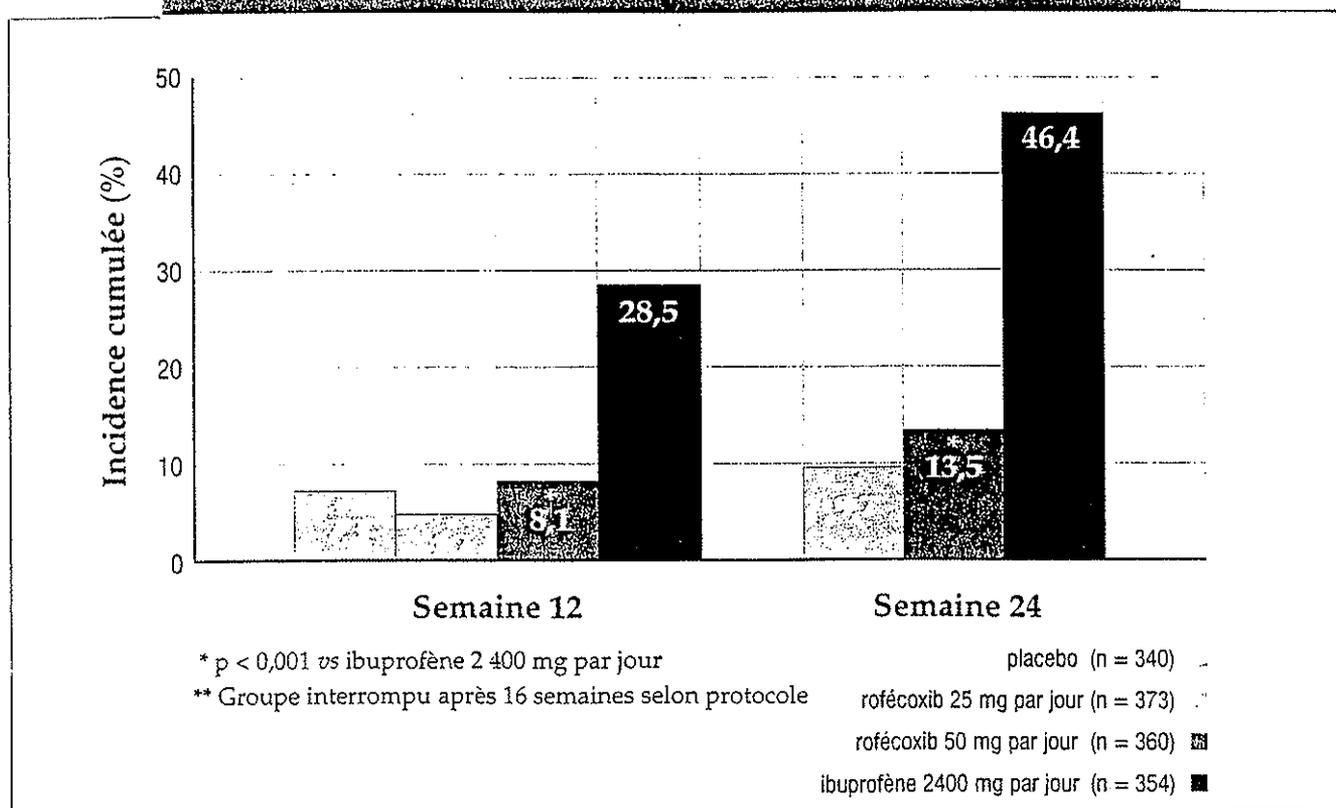
Deux études endoscopiques en groupes parallèles randomisés, en double aveugle, contrôlés contre traitement de référence et placebo pendant 6 mois, ont inclus 1 516 patients de 50 ans au moins et souffrant d'arthrose, sans ulcère oesophagien ou gastro-duodéal au début de l'étude. Ces patients ont été randomisés dans les groupes suivants: VIOXX[®] 25 mg par jour, rofécoxib 50 mg par jour, ibuprofène 2400 mg par jour (800 mg trois fois par jour) ou placebo. Le critère primaire d'évaluation était l'incidence cumulative des ulcérations gastro-duodénales (≥ 3 mm après 12 semaines de traitement). Le traitement a été poursuivi pendant

24 semaines. Deux semaines avant la randomisation, les traitements par AINS, médicaments gastro-protecteurs et antibiotiques ont été arrêtés. Des endoscopies ont été réalisées à l'inclusion (avec recherche d'*Helicobacter pylori*) puis à 6, 12 et 24 semaines. A chaque endoscopie, le nombre et le diamètre des ulcères > 3 mm, de même que le nombre total des érosions gastriques et duodénales ont été notés. Après 16 semaines, conformément au protocole, le traitement a été interrompu chez 95 % des patients sous placebo (et 5% des patients des autres groupes pour préserver le double insu).

L'incidence cumulée des ulcères gastro-duodénaux détectés à l'endoscopie a été significativement plus faible sous rofécoxib à une dose quotidienne 2 à 4 fois supérieure à la dose de départ recommandée (12,5 mg/j) par rapport à l'ibuprofène à la dose de 2400 mg/j et a été similaire à celle du placebo. La différence s'est maintenue *versus* ibuprofène à 24 semaines de traitement ($p < 0,001$).

Figure 23 :

Incidence cumulée d'ulcères gastro-duodénaux (≥ 3 mm de diamètre) chez les patients souffrant d'arthrose



La posologie maximale recommandée de VIOXX[®] est de 25 mg/j.

L'incidence cumulée des ulcères gastro-duodénaux sous VIOXX[®] a été semblable à celle sous placebo et significativement inférieure à celle sous ibuprofène ($p < 0.001$).

5-8-3-3-P.U.S. de la partie haute du tractus digestif chez des patients souffrant d'arthrose.

Une analyse combinée, prédéfinie de 8 essais cliniques (ayant duré jusqu'à 1 an), randomisés en double aveugle, a porté sur 5435 patients: 2 études avec endoscopie sur 6 mois, pour évaluer l'incidence des ulcères gastriques et duodénaux chez des patients souffrant d'arthrose (n = 1 517) ; 2 études sur 6 semaines en groupes parallèles, contrôlées contre traitement de référence et placebo, chez des patients souffrant d'une arthrose du genou ou de la hanche, recevant rofécoxib ou ibuprofène (n = 1 545) ; 2 études sur 1 an en groupes parallèles, contrôlées contre traitement de référence, chez des patients souffrant d'une arthrose du genou ou de la hanche, recevant rofécoxib ou diclofénac (n = 1 477) ; 1 étude sur 6 semaines en groupes parallèles, contrôlée contre traitement de référence et placebo, chez des patients de 80 ans et plus, souffrant d'une arthrose du genou ou de la hanche, et recevant VIOXX[®] ou nabumétone (n = 325) ; et 1 étude de recherche de dose sur 6 semaines en groupes parallèles, contrôlées *versus* placebo (n = 571). Les patients souffraient d'une arthrose du genou ou de la hanche. La posologie journalière de rofécoxib a été: 12,5 mg (n = 1 209); 25 mg (n = 1 603) et 50 mg (n = 545) soit une dose journalière moyenne de rofécoxib de 24,7 mg. Les AINS comparateurs (n = 1564) étaient l'ibuprofène (2400 mg/j), le diclofénac (150 mg/j) et la nabumétone (1500 mg/j), 514 patients ont reçu un placebo. Le critère principal d'évaluation était l'incidence cumulée des P.U.S. confirmés de la partie haute du tractus gastro-intestinal.

Les critères secondaires d'évaluation incluaient l'incidence d'un ensemble prédéfini d'effets indésirables gastro-intestinaux et les arrêts de traitement faisant suite à des événements indésirables gastro-intestinaux.

Sous VIOXX[®], il y a eu significativement moins de perforations, ulcères et saignements (P.U.S.) de la partie haute du tractus gastro-intestinal par rapport aux AINS comparateurs ($p = 0,046$). (Les résultats ont été principalement influencés par l'ibuprofène 2400 mg/j).

VIOXX[®] a entraîné significativement moins d'effets indésirables gastro-intestinaux par rapport aux AINS comparateurs (dyspepsie, nausée, gêne épigastrique, reflux acide, vomissement et brûlure d'estomac) sur un an ($p = 0,02$).

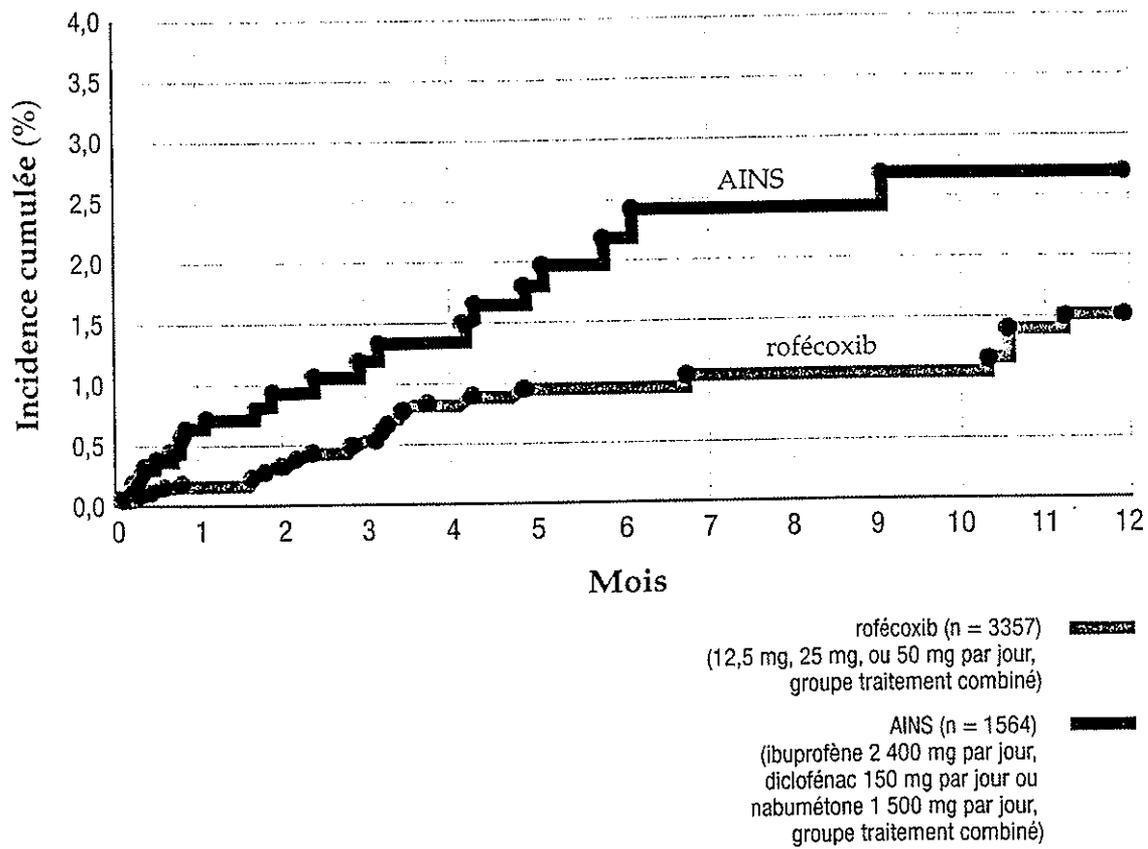
Sous VIOXX[®], significativement moins de patients ont dû interrompre le traitement en raison d'événements indésirables gastro-intestinaux par rapport aux AINS comparateurs ($p = 0,02$).

Pendant les 12 mois de traitement, l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux ($p = 0,02$) et des arrêts de traitement ($p = 0,02$) a été significativement plus faible sous VIOXX[®] que sous les AINS comparateurs (diclofénac, ibuprofène et nabumétone).

Cependant des P.U.S. ont été rapportés chez certains patients traités par rofécoxib, en particulier ceux âgés de plus de 65 ans ou ayant des antécédents de P.U.S. Ces effets indésirables ne peuvent être exclus pour le rofécoxib.

Figure 24 :

Incidence cumulée de P.U.S. de la partie haute du tractus gastro-intestinal (sur 12 mois)



D'après LANGMAN⁽¹²⁾

La posologie maximale recommandée de VIOXX est de 25 mg/j.

5-8-4-Tolérance rénale (95).

Les prostaglandines rénales peuvent jouer un rôle compensateur dans le maintien de la perfusion rénale. De ce fait, en cas d'altération de la perfusion rénale, l'administration du rofécoxib peut entraîner une diminution de la synthèse de prostaglandines et secondairement du débit sanguin rénal et altérer ainsi la fonction rénale. Les patients les plus exposés sont ceux chez lesquels préexistent une altération significative de la fonction rénale, une insuffisance cardiaque non compensée ou une cirrhose. Chez ces sujets, la fonction rénale doit être surveillée.

5-8-5-Tolérance hépatique (96).

Des élévations des transaminases ALAT et/ou ASAT (approximativement, trois fois ou plus la limite supérieure de la normale) ont été rapportées chez environ 1 % des patients au cours des études cliniques réalisées avec le rofécoxib.

En cas de symptômes et/ou de signes évocateurs d'atteinte hépatique ou en cas d'anomalies des tests fonctionnels hépatiques, la persistance d'anomalies des tests fonctionnels hépatiques sera recherchée. En cas de persistance de ces anomalies (trois fois la limite supérieure de la normale), le traitement par le rofécoxib devra être arrêté.

6-LE CELECOXIB : CELEBREX®.(97)

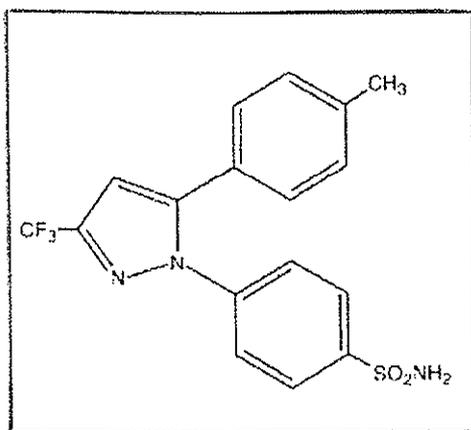


Figure 25 : structure du célécoxib.

6-1-FORME ET PRESENTATION.

- **CELEBREX® 100 mg**: gélules blanches opaques présentant une bande bleue composées de 100 mg de célécoxib.
- **CELEBREX® 200 mg**: gélules blanches opaques présentant une bande dorée se présentent en boîtes de 30 comprimés composés de 200 mg de célécoxib.

Indications thérapeutiques: soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde.

Liste des excipients:

Lactose monohydrate, laurylsulfate de sodium, povidone K 30, croscarmellose sodique et stearate de magnésium.

Enveloppe de la gélule: gélatine, dioxyde de titane E 171, encre contenant de l'indigo bleu E132 (CELEBREX® 100 mg) ou de l'oxyde ferrique E 172 (CELEBREX® 200 mg).

Classification: liste 1

Le célécoxib est un anti inflammatoire non stéroïdien inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase

2.

Posologie:

Arthrose : la dose journalière usuelle recommandée est de 200 mg en une ou deux prises et si besoin, 200 mg, deux fois par jour.

Polyarthrite rhumatoïde : la dose journalière recommandée est de 200 à 400 mg répartis en deux prises. La dose maximale recommandée est et de 400 mg. CELEBREX® peut-être pris pendant ou en dehors des repas.

6-2-PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES. (98) (99).

6-2-1-Absorption.

Une concentration maximale moyenne de célécoxib (C max) de 705 microgrammes par litres (1,85 micromoles par litres) a été atteinte 2,8 heures (T Max) après administration d'une dose unique de 200 mg chez des volontaires à jeun(n=36).

Si un repas est riche en graisse l'absorption sera diminuée.

6-2-2-Distribution.

Le célécoxib est lié à 97,4 % aux protéines plasmatiques et sa distribution n'est pas différente entre les érythrocytes et le plasma (ratio érythrocytes sur plasma = 0,89). Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre d'environ 400 litres laisse supposer une distribution tissulaire importante, mais les études définitives portant sur la distribution ne sont pas disponibles.

6-2-3-Métabolisation et élimination.

Le célécoxib subi un métabolisme essentiellement hépatique, principalement via le cytochrome P450 (CYP) 2C9. Trois métabolites, dépourvus d'activité Cox1 et Cox2, ont été identifié dans le plasma humain. Après une dose orale unique de 300 mg chez des volontaires, 27,1 % de la dose administrée se retrouve dans les urines, et 57,6 % dans les selles. Dans les selles, 2,6% du célécoxib demeure sous forme libre (non métabolisée). Chez des volontaires

(n=24), la demie vie moyenne terminale($t_{1/2z}$) du célécoxib était de 11,2 h après administration d'une dose unique de 200 mg.

La faible solubilité du célécoxib semble prolonger l'absorption, ce qui accroît la variabilité du calcul de la $t_{1/2z}$. La clairance plasmatique apparente est de 27, 71/h.

6-2-4-Effets sur la nourriture et les anti-acides.

-Suite à la prise de 200mg de célécoxib

L'effet de la nourriture sur la prise unique de 200 mg de célécoxib a été réalisé chez 24 sujets sains. Il a été étudié l'effet de la prise de célécoxib dans des conditions de jeun, de prise moyenne et importante d'aliment et enfin de la prise d'anti-acides. Les résultats sont donnés dans le tableau suivant :

| Dose de célécoxib en mg | Cmax en ng/ml | Tmax | T 1/2 |
|---|---------------|------|-------|
| A jeun | 806 | 2.4 | 14.1 |
| Prise importante d'aliments | 1042 | 3.4 | 6.3 |
| Prise moyenne d'aliments | 952 | 3.7 | 6.2 |
| Prise d'anti-acides dans des conditions de jeun | 507 | 2.5 | 10.6 |

Conclusions :

- l'administration de 200mg de célécoxib avec une prise importante (75g) et une prise moyenne (8g) de nourriture le matin induit une augmentation de Tmax (qui est d'environ 4 heures) ainsi qu'une augmentation de Cmax (par rapport à la prise de nourriture importante et

dans des conditions de jeun).

-l'administration de célécoxib avec des anti-acides, donnés dans des conditions de jeun, ne modifie pas Tmax mais abaisse Cmax (37%) comparé au dosage fait dans des conditions de jeûn.

- Suite à la prise de 100mg de célécoxib

Cette étude porte sur 24 sujets sains, elle montre les variations pharmacocinétiques du célécoxib lors de la prise d'aliments. Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

| Dose de célécoxib en mg | Cmax en ng/ml | Tmax | T 1/2 |
|-------------------------|---------------|------|-------|
| A jeun | 455 | 2.6 | 16 |
| Prise d'aliments | 747 | 5 | 6.9 |

6-3-TOXICOLOGIE (100).

6-3-1- Carcinogénèse, mutagenèse et conséquences sur la fertilité.

Le célécoxib est non cancérigène, des expériences l'ont prouvé chez des rats à qui on a administré des doses orales de 200mg/kg (pour les males) et 10 mg/kg (pour les femelles), c'est à dire des doses 2 à 4 fois supérieures aux doses chez l'humain. Cette étude a été réalisée sur deux ans et n'a rien montré d'anormal.

De plus, après un test d'Ames et un test de mutation pratiqués sur des ovaires de hamster

chinois, on s'est aperçu de la non-mutagenèse du célécoxib ainsi que de sa non clastogénéicité. Enfin, le célécoxib n'altère pas la fertilité male et femelle, cela chez des rats à des doses de 600mg/kg/jour c'est à dire 11 fois les doses normales chez l'humain.

6-3-2- Effets sur la grossesse.

. Effets tératogènes :

Le célécoxib est non tératogène chez le lapin à des doses de 60mg/kg/jour (c'est à dire égale à la dose correspondant à la prise de 200mg chez un humain) ; toutefois à des doses de 150mg/kg/jour (à peu près 2 fois la normale chez l'humain), on constate une augmentation des altérations foetales comme la fusion des côtes. . .

Il n'y a pas eu d'étude chez la femme enceinte, donc le célécoxib peut être utilisé chez la femme enceinte seulement si les bénéfices potentiels justifient le risque encouru par le fœtus.

. Effets non tératogènes :

Le célécoxib entraîne des problèmes au niveau de la pré et de la postimplantation du fœtus et réduit la survie de l'embryon et du fœtus lors de la prise orale de 50mg/kg /jour chez des rats. Ces altérations sont dues à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et non pas à l'altération de la fonction reproductive de la femelle. Aucune étude n'a été réalisée sur l'effet du célécoxib sur la fermeture du canal artériel donc l'utilisation de ce produit durant le troisième trimestre de grossesse est à éviter.

. Travail et délivrance lors de l'accouchement

Le célécoxib n'a pas d'effet sur le début du travail lors de l'accouchement à des doses de 100mg/kg chez des rats. Par contre, aucune étude n'a été réalisée chez la femme enceinte pour voir l'influence du célécoxib sur ces paramètres.

6-3-3-Mère allaitante.

Le célécoxib est excrété dans le lait à des concentrations identiques à celle du plasma chez les rats. Son utilisation lors de l'allaitement est donc contre indiqué.

6-3-4-Populations spéciales.

6-3-4-1- Effet de l'âge : sujets jeunes versus sujets vieux.

Cette étude évalue la pharmacocinétique du célécoxib chez 24 sujets jeunes et 24 sujets âgés. Chaque sujet reçoit une dose unique de 200mg célécoxib le jour 1, suivie de 200mg deux fois par jour dont le dosage est pratiqué le jour 3 et se termine après la dose du matin du jour 10 (parallèlement 4 sujets jeunes et âgés reçoivent deux fois par jour une dose de placebo). Les résultats sont portés dans les tableaux suivants :

Après une prise unique de 200mg au jour 1 :

| Paramètres pharmacocinétiques | Sujets jeunes | Sujets âgés |
|-------------------------------|---------------|-------------|
| Cmax | 1019 | 598.3 |
| Tmax | 1.95 | 3.42 |
| T ½ | 12.8 | 11.7 |
| Clairance (L/H/70kg) | 22.3 | 31.7 |

Après administration de 200 mg deux fois par jour au jour 10 :

| Paramètres pharmacocinétiques | Sujets jeunes | Sujets âgés |
|-------------------------------|---------------|-------------|
| Cmax | 1808 | 973.2 |
| Tmax | 2.41 | 2.72 |
| T 1/2 | 12.4 | 11.3 |
| Clairance (L/h/70kg) | 23.7 | 38.4 |

Résultats:

- la concentration de célécoxib dans le plasma après plusieurs dosages (jours 10) chez les sujets âgés est 1.5 à 3 fois supérieur par rapport aux sujets jeunes.

- la clairance est 40% plus faible et la Cmax est d'environ 70% plus importante chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes

-Tmax est la même dans chaque groupe (2.41h vs. 2.72hr)

-T1/2 est un peu plus longue chez les sujets âgés (12.4 h Vs. 11.3 h).

| Paramètres pharmacocinétiques | Hommes âgés | Hommes jeunes |
|-------------------------------|--------------|---------------|
| Cmax | 1254 | 1089 |
| Clairance (l/h) | 26 | 35.1 |
| | Femmes âgées | Femmes jeunes |
| Cmax | 2362 | 875.3 |
| Clairance (l/h) | 20.6 | 42 |

Conclusions:

- il apparaît une différence importante en ce qui concerne la C_{max} et la clairance entre les femmes jeunes et âgées. Chez les femmes âgées la C_{max} est deux fois plus importante que chez les femmes jeunes et la clairance trouvée chez les sujets âgés est la moitié de celle des sujets jeunes.

- la C_{max} est 25 à 30% meilleure chez les sujets âgés hommes que chez les jeunes hommes.

Commentaires: on ne trouve pas de différences statistiques significatives entre sujets hommes et femmes du même âge.

6-3-4-2- Effets chez des sujets avec une fonction rénale réduite.

Cette étude a été réalisée en simple aveugle, randomisée et effectuée chez 24 sujets âgés (de 64 à 80 ans) avec une fonction rénale réduite (clairance de créatine de 60 à 130 mL/min/1.73m²). L'étude est composée de l'administration pendant 5 jours de 200mg de célécoxib deux fois par jour, puis une période sans aucun traitement de 7 jours, enfin l'administration de 400mg de célécoxib deux fois par jour pendant 5 jours (le célécoxib est donné avec de la nourriture).

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

| Paramètres pharmacocinétiques | 2 fois 200mg de célécoxib par jour | 400 mg de célécoxib deux fois par jour |
|-------------------------------|------------------------------------|--|
| C max | 1588 | 2824 |
| T max | 3.29 | 3.75 |
| clairance | 79.19 | 78.94 |

Conclusion: - la clairance du célécoxib est augmentée chez des insuffisants rénaux.

6-3-4-3- Effet chez des patients avec une insuffisance hépatique

modérée.

Cette étude vise à voir la composante hépatique du célécoxib, pour cela 11 sujets sains et 11 sujets avec une insuffisance hépatique modérée sont traités avec 100mg suivie de la prise de 100mg deux fois par jour.

Conclusions :

on note une augmentation de 63% de la clairance du célécoxib.

6-4-INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES (101) (102).

-Fluconazole.

Le fluconazole est connu pour inhiber le cytochrome P450 et donc pourrait inhiber le métabolisme du célécoxib.

Pour examiner cela, une étude est réalisée et conclut que le fluconazole perturbe le métabolisme du célécoxib.

- Méthotrexate.

Il est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et après des études faites sur quatorze femmes ayant un traitement constant de méthotrexate on peut conclure qu'il n'influe pas sur la cinétique du célécoxib.

-Warfarine.

Il est recommandé de surveiller l'activité anticoagulante à l'administration du celecoxib.

-Lithium.

Il est conseillé de surveiller son taux plasmatique.

-Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Lors de l'association on remarque une diminution de l'effet anti-hypertenseur.

-Furosémide.

Il y a un risque de réduction de l'effet natriurétique.

6-5-CONTRE-INDICATIONS (101).

Les notices précisent que le célécoxib ne peut être utilisé :

- lors de la grossesse
- si la personne est asthmatique
- si la personne a une sévère insuffisance rénale, cardiaque congestive sévère ou hépatique
- si la personne a des ulcères
- avec l'utilisation de furosémide
- avec l'utilisation de fluconazole
- avec l'utilisation de lithium
- avec l'utilisation d'aspirine
- avec l'utilisation d'IEC.

6-6-PRECAUTIONS D'EMPLOI (102).

Si il y a une **hypoperfusion rénale**, en particulier chez des patients avec une insuffisance rénale, cardiaque non compensée ou cirrhose, il faut surveiller la fonction rénale.

En cas d'**insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'œdème** préexistant la prudence s'impose car il peut y avoir une rétention hydrosodée.

On a pu remarquer une **élévation des transaminases**.

L'utilisation doit être précautionneuse chez des **patients asthmatiques**.

Le célécoxib pouvant masquer une fièvre, ne sera utilisé que chez l'adulte et présente un risque potentiel pour le fœtus **chez la femme enceinte**.

6-7-EFFETS INDESIRABLES.(102)

| | CELECOXIB 200 X 2/j n = 4146 | PLACEBO n = 1864 | NAPROXENE 500mg X 2/j n = 1366 | IBUPROFENE 800mg X 3/j n = 387 |
|--|------------------------------------|---------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| <u>EFFETS SECONDAIRES</u> | | | | |
| <u>GASTRO- INTESTINAUX</u> | | | | |
| DOULEURS ABDOMINALES | 4.1 | 2.8 | 7.7 | 9 |
| DIARRHEE | 5.6 | 3.8 | 5.3 | 9.3 |
| DYSPEPSIE | 8.8 | 6.2 | 12.2 | 10.9 |
| FLATULENCE | 2.2 | 1 | 3.6 | 4.1 |
| NAUSEE | 3.5 | 4.2 | 6 | 3.4 |
| <u>GENERAUX</u> | | | | |
| DOULEURS DORSALES | 2.8 | 3.6 | 2.2 | 2.6 |
| OEDEMES PERIPHERIQUES | 2.1 | 1.1 | 2.1 | 1. |
| BLESSURE ACCIDENTELLE | 2.9 | 2.3 | 3 | 2.6 |
| <u>SNC et SNP</u> | | | | |
| VERTIGES | 2 | 1.7 | 2.6 | 1.3 |
| MAUX DE TETE | 15.8 | 20.2 | 14.5 | 15.5 |
| <u>PSYCHIATRIQUE</u> | | | | |
| INSOMNIE | 2.3 | 2.3 | 2.9 | 1.3 |
| <u>RESPIRATOIRES</u> | | | | |
| RHINITE | 2 | 1.3 | 2.4 | 2.3 |
| SINUSITE | 5 | 4.3 | 4 | 5.4 |
| PHARYNGITE | 2.3 | 1.1 | 1.7 | 2.6 |
| INFECTION DES VOIES RESPIRATOIRES SUPERIEURES | 8.1 | 6.7 | 9.9 | 9.9 |
| <u>CUTANE</u> | | | | |
| RASH | 2.2 | 2.1 | 2.1 | 1.2 |

6-8-ETUDES.

6-8-1-Célécoxib vs diclofénac (103).

Pour tester cliniquement l'hypothèse selon laquelle le célécoxib possède des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques sans posséder d'effet toxique sur le tractus gastro-duodéal, on procède à un essai clinique visant à apprécier l'efficacité du célécoxib comparée à celle du diclofénac (un des AINS les plus prescrits) dans le traitement de l'arthrose.

6-8-1-1- Patients et méthodes.

132 centres en Europe, en Israël, en Afrique du Sud, en Australie, et en Nouvelle Zélande prennent part à cette étude, en accord avec la déclaration d'Helsinki. Tous les patients sont informés et donnent leur accord écrit.

6-8-1-1-1- Etude de la population.

L'étude comprend 655 hommes et femmes. Les patients peuvent faire l'essai si l'arthrose s'est déclarée depuis au moins 6 mois et répond aux critères de diagnostic de « l' American Rheumatism association ». Elle serait traitée par un AINS durant la période de l'essai. Les critères d'exclusion comprennent: une autre condition rhumatique, un ulcère peptique ou hémorragique actif ou suspecté, un important défaut de coagulation ou un autre défaut pouvant contre indiquer l'usage des AINS, une pathologie maligne (sauf rémission de plus de cinq ans après opération), une insuffisance hépatique ou rénale, une maladie inflammatoire des intestins, une intolérance au diclofénac, une hypersensibilité aux inhibiteurs COX2, aux sulfonamides et aux AINS. Les patients sont aussi exclus s'ils ont des bilans de santé

anormaux au cours des tests de laboratoire. Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse négatif, réalisé juste avant leur inclusion dans l'essai et être d'accord pour faire preuve d'abstinence (ou prendre une contraception appropriée) durant toute la durée de l'étude. Les patients sont exclus du test si au cours de l'essai, ils ont une maladie modifiant les drogues anti-arthritiques (MMA) , prennent un corticoïde oral depuis moins de 12 semaines après la prise de la première dose de l'essai, ou un corticoïde injectable donné depuis moins de 4 semaines avant le début de l'essai et tout autre médicament pris depuis moins de 30 jours avant le début de l'essai. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau suivant :

| CARACTERISTIQUES | CELECOXIB | DICLOFENAC |
|--|------------------|-------------------|
| DEMOGRAPHIE | | |
| MOYENNE D'AGE (ans) | 55,9 | 54,5 |
| FEMME/HOMME | 76% / 24% | 71% / 29% |
| PASSE MEDICAL | | |
| MOYENNE DE DUREE D'ARTHROSE | 11 | 9,9 |
| SURVENUE D'UN SAIGNEMENT GASTRO-DUODENAL | 1% | 0,3% |
| ULCERE | 9% | 8% |
| MEDICAMENTS ASSOCIES | | |
| CORTICOSTEROIDES | 38% | 48% |
| METHOTREXATE | 43% | 44% |
| MMA | 45% | 46% |
| OR | 6% | 10% |

6-8-1-1-2- Méthodes.

Cette étude est réalisée en double aveugle, randomisée et en essai parallèle. Les patients inclus, commencent le traitement après un tri et ne sont pas obligés de subir une période de sevrage médicamenteux avant le début de l'essai. Les patients sont assignés à un groupe, soit le groupe célécoxib (200mg par jour) ou le groupe diclofénac (75 mg deux fois par jour).

Les drogues sont identiques en apparence. Les patients sont exclus s'il y a une violation du protocole ou une non compliance, des effets secondaires ou s'il n'y a pas de suivi médical. Les chercheurs sont libres d'exclure les patients à tout moment si leur arthrose ne s'améliore pas ou si elle s'accroît (échec du traitement). L'évaluation de la compliance au traitement s'effectue par comptage des pilules qui restent dans les boîtes.

L'usage d'anti-coagulants, d'AINS (incluant de faibles doses d'aspirine) autres que ceux utilisés pour l'essai, ainsi que la prise régulière d'analgésique ou de médicaments anti-ulcéreux est interdit durant l'essai.

6-8-1-1-3- Evaluation.

Sept jours avant le début de l'étude un tri est effectué, au cours d'une visite médicale d'après le dossier médical et des tests de laboratoire. L'efficacité et la tolérance aux médicaments sont évaluées selon les résultats de cette visite et réalisées toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 24 ou lors de l'arrêt du traitement.

L'efficacité du traitement sur l'arthrose est évaluée par les praticiens et les patients, d'après, le gonflement, la douleur ou la présence d'une articulation sensible selon une échelle allant de 0 (rien) à 3 (très sensible ou prolifération du liquide synoviale). Une deuxième évaluation correspond au nombre de personnes répondant au traitement selon les critères de « l'American College of Rheumatology responder index » (ACR20), la durée de la raideur articulaire matinale, l'échelle de douleur visuelle (EVA), le dosage de la protéine C réactive et l'arrêt du

traitement pour cause d'échec.

L'innocuité gastro-duodénale est basée sur une endoscopie du tractus gastro-intestinal pratiquée à la semaine 24, au moment de l'arrêt du traitement ou pas plus de 7 jours après la dernière prise des médicaments testés dans cet essai. Les endoscopies sont réalisées sur le lieu où est organisé l'essai. Les blessures au niveau de l'estomac ou de la muqueuse duodénale sont évaluées séparément avec l'échelle suivante: pas de lésion présente (0) ; 1 à 10 pétéchie(s) (1) ; plus de 10 pétéchies (2) ; 1 à 5 érosion(s) (3) ; 6 à 10 érosions (4) ; 11 à 25 érosions (5) ; plus de 25 érosions (6) ; ulcère (7). Un ulcère est défini par une blessure de la muqueuse d'au moins 3mm de diamètre avec une profondeur sans équivoque. On recherche chez les patients la présence éventuelle d'*Helicobacter pylori*.

La tolérance gastro-intestinale et générale est basée sur des analyses (hématologique, biochimique et urinaire), des visites médicales, des effets secondaires observés ou rapportés, et des arrêts du traitement à cause d'un échec.

6-8-1-2- Résultats.

6-8-1-2-1-Caractéristiques des patients.

326 patients ont reçu le célécoxib et 329 le diclofénac. 212 pour le célécoxib et 218 pour le diclofénac ont subi une endoscopie. 158 patients n'ont pas terminé l'essai à cause de: l'existence d'une violation du protocole d'essai (4), une non compliance (8), un échec du traitement (48), la survenue d'effets indésirables (98).

Au début, les groupes sont identiques en ce qui concerne la démographie, l'état de santé générale, la durée de l'arthrose, l'histoire de pathologie gastro-intestinale et l'intolérance aux AINS. Les deux groupes sont similaires au début du traitement sauf pour le groupe diclofénac

ou l'on note une moyenne de douleur et de durée de la raideur articulaire matinale supérieure à celle du groupe célecoxib. Les groupes sont similaires du point de vue de l'usage de médicaments anti-arthritiques, sauf un nombre élevé de patients du groupe diclofénac utilisant des corticoïdes.

6-8-1-2-2- Evaluation de l'arthrose.

Le célecoxib et le diclofénac ne sont pas différents du point de vue de la douleur et de l'inflammation occasionnée par l'arthrose. Le nombre d'articulations douloureuses ou gonflées diminue dans chacun des groupes. La différence entre les deux n'est pas significative sauf à la semaine 16 où le nombre d'articulations sensibles ou douloureuses est inférieur dans le groupe célecoxib par rapport au groupe diclofénac. La similarité des deux traitements est confirmée par les résultats qui montrent que les changements par rapport au début du traitement ne sont pas différents pour les 2 groupes. Les résultats sont donnés dans le tableau suivant :

| | CELECOXIB | | DICLOFENAC | |
|--|---------------------|------------|---------------------|------------|
| | DEBUT DU TRAITEMENT | SEMAINE 24 | DEBUT DU TRAITEMENT | SEMAINE 24 |
| PREMIERE EVALUATION | | | | |
| NOMBRE D'ARTICULATIONS SENSIBLES OU DOULOUREUSES | 20 | 14 | 21 | 16 |
| NOMBRES D'ARTICULATIONS GONFLEES | 15 | 11 | 14 | 11 |
| DEUXIEME EVALUATION | | | | |
| DOULEUR (EVA) EN MM | 47,4 | 40,8 | 51,7 | 43,1 |
| DUREE DE LA DOULEUR ARTICULAIRE EN MINUTE | 70 | 67,3 | 98,4 | 84,5 |
| PROTEINE C REACTIVE (MG/L) | 15,1 | 17,4 | 18,4 | 20,5 |

On remarque aussi que les deux traitements sont identiques en ce qui concerne la prise en charge de la douleur et de l'inflammation occasionnée par l'arthrose. L'évaluation de la douleur faite par les patients montre une baisse, par rapport au début du traitement de 6.6mm pour le célécoxib et de 8.6mm pour le diclofénac, sur l'échelle visuelle de la douleur (EVA).

On remarque une diminution de la durée de la raideur articulaire matinale de 13.9min pour le diclofénac et de 2.7min pour le célécoxib, ce qui peut être expliqué par la grande variabilité des patients. La concentration en protéine C-reactive ne change pas au cours de l'essai quel que soit le groupe d'étude considéré.

80 patients (soit 25%) sous célécoxib et 73 patients (22%) sous diclofénac ont montré une amélioration clinique selon l'ACR20 ; aucune différence significative entre les deux traitements n'a été révélée. Le nombre de patients ayant arrêté le traitement au cours de l'essai est le même dans chaque groupe (8% pour le célécoxib et 7% pour le diclofénac)

6-8-1-2-3- Innocuité du produit.

On découvre plus d'ulcères, lors de l'endoscopie, dans le groupe recevant du diclofénac que dans le groupe recevant le célécoxib. La taille moyenne des ulcères est de 1cm dans le groupe diclofénac et de 0.5 cm dans le groupe célécoxib. Quand on analyse séparément le site d'ulcération, on s'aperçoit que pour le groupe diclofénac il y a plus d'ulcère dans l'estomac et dans le duodénum. Les figures 25 et 26 représentent les résultats obtenus.

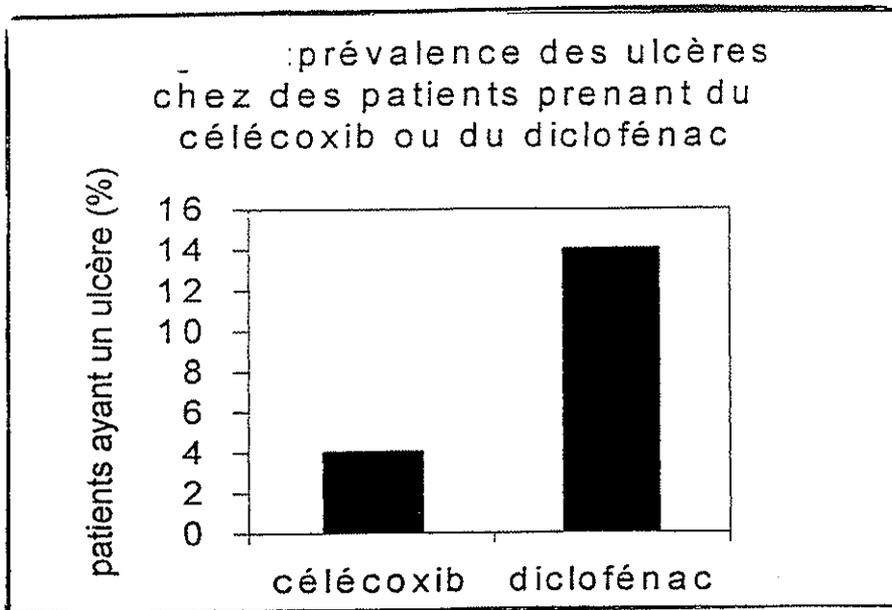


Figure 25 : prévalence chez des patients prenant du célécoxib ou du diclofénac.

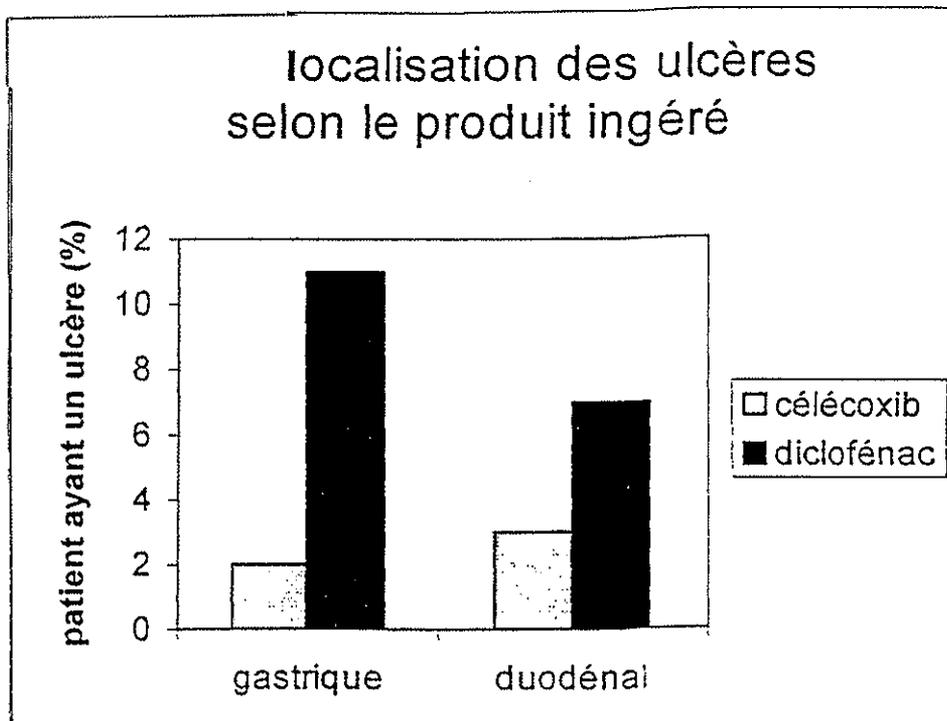


Figure 26 : localisation selon le produit ingéré.

De plus, on découvre plus d'ulcère chez des patients ayant une sérologie positive pour *Helicobacter pylori* que chez ceux qui ont une sérologie négative.

Enfin, on s'aperçoit que l'usage des corticostéroïdes n'a pas d'effet sur la survenue d'ulcère.

6-8-1-2-4-Tolérance.

La survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux s'est produite sur 159 (48%) des patients prenant du diclofénac et chez 118 (36%) des patients prenant du célécoxib. La douleur abdominale est significativement plus faible dans le groupe célécoxib que dans le groupe diclofénac. Le résumé des autres effets secondaires est rapporté dans le tableau suivant.

| <u>EFFETS SECONDAIRES %</u> | <u>CELECOXIB</u> | <u>DICLOFENAC</u> |
|-----------------------------|------------------|-------------------|
| DIARRHEE | 12 | 14 |
| DOULEURS ABDOMINALES | 11 | 21 |
| DYSPEPSIE | 10 | 13 |
| MAUX DE TETE | 9 | 6 |
| INFECTION DES VRS | 6 | 9 |
| NAUSEE | 5 | 8 |
| FATIGUE | 3 | 5 |
| VOMISSEMENT | 2 | 5 |

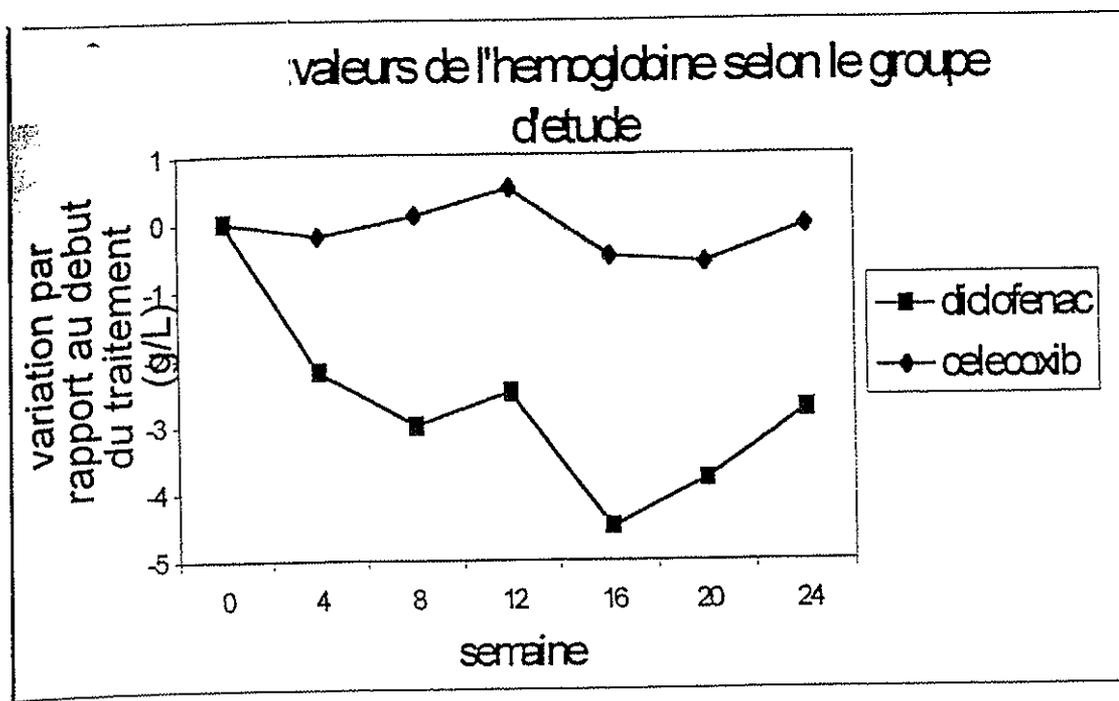
Incidences des effets secondaires durant l'essai clinique

Le taux d'effets secondaires est presque trois fois plus élevé dans le groupe diclofénac (16%) que dans le groupe célécoxib (6%).

73% des patients sous diclofénac et 68% sous célécoxib ont reporté au moins un effet secondaire, ce qui permet de dire que la différence entre les deux traitements n'est pas significative. Les effets secondaires les moins rencontrés sont la survenue d'oedèmes

périphériques (célecoxib=3%, diclofénac=2%) et de l'hypertension (célecoxib=1%, diclofénac=2%). On s'aperçoit aussi que 19% des patients sous diclofénac arrêtent le traitement à cause des effets secondaires comparés à 10% pour le groupe célecoxib. On remarque que les personnes sous diclofénac arrêtent plus tôt leur traitement à cause des effets indésirables par rapport à ceux sous célecoxib. La moyenne du taux d'hémoglobine baisse significativement chez les patients qui sont sous diclofénac par comparaison avec ceux sous célecoxib, qui eux ont un taux d'hémoglobine quasiment constant. A la semaine 24, on s'aperçoit d'une variation de -0.24 g/dL d'hémoglobine dans le groupe diclofénac et de 0.01g/dL dans le groupe célecoxib. La figure suivante nous montre la variation du taux d'hémoglobine durant l'essai clinique.

Figure 27 :



On ne remarque pas de différences significatives que ce soit au niveau de la variation de la pression sanguine (systolique et diastolique), du poids ou de la concentration en créatinine. Par contre, on s'aperçoit d'une baisse des enzymes hépatiques (phosphatase alcaline, alanine aminotransférase et aspartate aminotransférase) dans le groupe diclofénac alors que dans le groupe célécoxib les valeurs restent quasiment stables par rapport aux données de départ.

6-8-1-3- Commentaires.

On s'aperçoit que le célécoxib, 200mg deux fois par jour, possède des effets anti-inflammatoires et analgésiques similaires à ceux du diclofénac 75mg, deux fois par jour, dans le traitement de l'arthrose, mais avec une meilleure tolérance et sécurité pour le tractus gastro-intestinal. La population étudiée est représentative de la population qui souffre d'arthrose, et on remarque que 22% des patients traités par le diclofénac sentent une amélioration, contre 25% pour le groupe célécoxib.

Dans ce test, la formation d'ulcère n'est pas corrélée avec la contamination par *Helicobacter pylori*, bien que la prévalence des ulcères soit de 1% chez des personnes avec une sérologie négative, contre 8% chez des personnes sont porteuses d'*Helicobacter pylori*. On remarque aussi que la prise concomitante de corticostéroïdes avec du célécoxib et du diclofénac ne génère pas plus d'ulcères, alors qu'on le considère généralement comme un facteur aggravant. Enfin, on s'aperçoit que les effets secondaires sont pratiquement les mêmes et que l'analgésie induite est sensiblement la même qu'avec un AINS classique. Par contre, la tolérance digestive est améliorée.

7-CELECOXIB VS ROFECOXIB.(104).

Le but de cet essai est de voir s'il existe une différence d'efficacité entre le célécoxib et le rofécoxib, qui sont à l'heure actuelle les deux seuls inhibiteurs COX2 (disponible sur le marché), sur la douleur occasionnée par une opération dentaire. Ces deux molécules ont montré des effets anti-inflammatoires et antalgiques comparables à certains AINS, mais ont-elles une efficacité différente ?

7-1-PATIENTS ET METHODES.

7-1-1- Profil de la méthode.

Il s'agit d'un essai réalisé en double aveugle, randomisé, en groupe parallèle, pour comparer l'efficacité d'une dose de rofécoxib 50mg, de célécoxib 200mg, d'ibuprofène 400mg et d'un placebo. Les doses ont été sélectionnées en fonction du label et des autres informations disponibles sur le produit. L'étude se déroule de la manière suivante: une pré-visite, l'opération dentaire et une visite de contrôle 5 à 14 jours après l'opération. Chaque patient a donné son accord écrit et le protocole a été approuvé par le « Quorum Institutional Review Board ».

7-1-2-Critères d'inclusion et d'exclusion.

Les patients inclus sont des hommes et des femmes âgées de 18 ans et plus qui nécessitent l'extraction d'au moins deux « troisièmes molaires » ou au moins une qui est partiellement enchâssée dans l'os mandibulaire. Les anesthésiques locaux et systémiques sont permis durant l'opération. Six heures avant le début de l'opération, il est interdit aux patients de prendre un médicament qui pourrait modifier la réponse analgésique.

Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse négatif, réalisé juste avant leur inclusion dans cet essai et être d'accord pour faire preuve d'abstinence (ou de prendre une contraception appropriée) durant toute la durée de l'étude.

Les critères d'exclusion sont: les réactions allergiques au naproxène, à l'aspirine, à l'ibuprofène, à l'indométacine, aux autres AINS ou aux sulfonamides; des antécédents d'asthme associés à des polypes nasaux ; l'usage chronique ou la dépendance à des médicaments analgésiques tranquillisants et l'abus d'alcool. Les patients ayant une hypertension non contrôlée, du diabète, une maladie rénale ou un désordre neurologique, ceux qui ont eu une attaque cardiaque, et ceux qui ont eu des problèmes cardiovasculaires, hépatiques ou néoplasiques mis en évidence lors de la pré-visite, sont exclus de cet essai.

7-1-3- Conduite de l'étude.

Les patients sont éligibles et randomisés lorsqu'ils souffrent d'une douleur modérée à sévère, consécutive à une opération dentaire. Un ordinateur assigne les patients dans un des quatre groupes suivants: placebo, rofécoxib 50mg, célécoxib 200mg et ibuprofène 400mg. Les médicaments étudiés sont administrés une seule fois en double aveugle, dans la forme où ils sont commercialisés. La randomisation est effectuée selon le type de douleur (modérée ou

sévère).

Le recours à d'autres médicaments analgésiques est autorisé chez les patients qui ne ressentent pas une diminution de la douleur après la prise du médicament testé. Par contre, on demande aux patients de n'avoir recours à d'autres médicaments qu'après avoir attendu au moins 90 minutes après la prise du médicament testé et seulement soulagement de douleur acceptable.

7-1-4- Points de contrôles.

Le soulagement de la douleur est déterminé en faisant le total des évaluations faites par les patients 8h après la prise du médicament (H8) et après 12h (H12). H8 est la première évaluation, les suivantes sont la durée pendant laquelle le patient a un soulagement perceptible et confirmé de la douleur, le moment où le soulagement est au maximum (durant les 8 premières heures), le moment de la prise d'un autre médicament analgésique, et l'évaluation globale de l'essai (8 et 24h après la prise du médicament étudié).

7-1-5- Evaluation de l'efficacité et de la sécurité.

A 15, 30, 45, 60 et 90 minutes, et à 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 et 24 heures après administration du médicament étudié, on demande à chaque patient d'évaluer : l'intensité de la douleur (en utilisant une échelle allant de 0 = aucune à 3 = sévère) et le soulagement de la douleur (en utilisant une échelle allant de 0 = aucune à 4 = total). L'évaluation globale du médicament administré est réalisée au bout de 8 et 24 heures, en utilisant une échelle allant de 0 = faible à 4 = excellent.

Les patients reviennent 8 heures après l'administration du médicament dans l'unité de soin où ils ont reçu leur traitement. Les 3 évaluations finales (à 10, 12 et 24 heures) sont faites au

domicile de chaque patient par appel téléphonique.

Les patients qui utilisent un médicament analgésique doivent noter la date et l'heure à laquelle est pris ce médicament. L'intensité et le soulagement de la douleur ainsi que l'évaluation globale de la douleur sont faits immédiatement après la prise du médicament, ensuite, aucune autre évaluation n'est demandée.

La sécurité d'utilisation des produits est évaluée par un bilan de santé et le compte rendu d'effets indésirables.

7-2- RESULTATS.

Un total de 272 patients est engagé dans cette étude, le tout est résumé dans le tableau suivant :

| CARACTERISTIQUES | PLACEBO | ROFECOXB | CELECOXB 200mg | IBUPROFENE 400mg |
|---------------------------------------|---------|----------|-------------------|---------------------|
| SEXE | | | | |
| HOMME | 40 | 38 | 37 | 30 |
| FEMME | 60 | 62 | 63 | 70 |
| RACE | | | | |
| BLANC | 62 | 63 | 72 | 65 |
| HISPANIQUE | 18 | 26 | 19 | 22 |
| AUTRE | 20 | 11 | 9 | 13 |
| MOYENNE D'AGE | 23,4 | 23 | 23 | 22,6 |
| MOYENNE DE POIDS | 74 | 74 | 71 | 74 |
| INTENSITE DE LA DOULEUR | | | | |
| MODERE | 56 | 54 | 54 | 54 |
| SEVERE | 44 | 46 | 46 | 46 |
| DUREE DE L'OPERATION (MIN) | 15 | 17 | 16 | 18 |
| NOMBRE DE DENTS ENLEVEES MOYEN | 2,1 | 2,2 | 2,1 | 2,2 |

Un patient a été exclu peu de temps après la prise du médicament à cause d'un saignement

excessif. Quatre patients ont terminé leur traitement mais ne sont pas revenus pour la visite de contrôle.

Les anesthésiques autorisés lors de l'opération sont: la lidocaïne, le fentanyl et l'oxyde d'azote.

7-2-1- Efficacité.

L'effet analgésique du rofécoxib est similaire à celui de l'ibuprofène, mais l'un et l'autre ont un effet analgésique significativement supérieur à celui du célécoxib. Quand on compare l'H8 de chacun des groupes, on remarque que les patients qui reçoivent du rofécoxib ont une meilleure analgésie que ceux qui reçoivent du célécoxib ou un placebo et une analgésie comparable à ceux qui prennent de l'ibuprofène. Quand on compare l'H12 de chaque groupe, on s'aperçoit que le rofécoxib a une efficacité générale supérieure au célécoxib et au placebo et une efficacité pratiquement égale à celle de l'ibuprofène. On remarque aussi que, chez les patients prenant du rofécoxib ou de l'ibuprofène, 75% pensent que le médicament qu'ils ont pris est efficace, très efficace ou excellent alors qu'on a 50% pour le groupe célécoxib et 19% chez les patients prenant le placebo qui pensent la même chose. Les mêmes résultats sont observés à 24 heures. Le début du soulagement de la douleur, évalué par le temps où le soulagement est confirmé, est significativement plus rapide avec le rofécoxib (30 minutes) qu'avec le célécoxib (1 heure), par contre il n'y a pas de différence significative entre l'ibuprofène et le rofécoxib à ce niveau là.

Le pic analgésique évalué par les patients est meilleur avec le rofécoxib qu'avec le célécoxib, et équivalent à l'ibuprofène.

Le rofécoxib a une durée d'action significativement supérieure à celle du célécoxib et à celle de l'ibuprofène (cela est montré par l'évaluation du soulagement à 24 h). Approximativement 91%, 78%, et 76% des patients des groupes placebo, célécoxib et ibuprofène ont recours à un

médicament analgésique durant les 24 heures suivant la prise du médicament étudié, comparé à 49% des patients du groupe rofécoxib.

En définitive, le temps moyen de prise d'un autre médicament analgésique est plus long pour le rofécoxib (>24h) que pour le célécoxib (5.1 h) et l'ibuprofène (8.9h).

Les résultats sont donnés dans le tableau suivant :

| CARACTERISTIQUES | PLACEBO | ROFECOXIB 50mg | CELECOXIB 200mg | IBUPROFENE 400mg |
|---|---------|-------------------|--------------------|---------------------|
| EFFET ANALGESIQUE | | | | |
| H 8 (DE 0 à 32) | 4 | 18,3 | 12,5 | 17 |
| H 12 (DE 0 à 48) | 5,8 | 26,9 | 16,9 | 22,3 |
| EVALUATION GLOBALE A 8H (DE 0 A 4) | 0,5 | 2,3 | 1,6 | 2,2 |
| EVALUATION GLOBALE A 12 H (DE 0 A 4) | 0,5 | 2,4 | 1,6 | 2,1 |
| DEBUT DE L'ANALGESIE EN H | >4 | 0,5 | 1 | 0,4 |
| EFFET ANALGESIQUE MAXIMUM (DE 0 A 4) | 1 | 2,8 | 2,3 | 2,9 |
| DUREE DE L'ANALGESIE | 1,5 | >24 | 5,1 | 8,9 |

7-2-2- Sécurité du produit.

Aucun effet secondaire durable ou inattendu n'a été rapporté. Les plus courants ont été la nausée (chez 20%, 8.9%, 12.2% et 17% des patients des groupes placebo, rofécoxib, célécoxib et ibuprofène respectivement), les maux de têtes (chez 13.3%, 12.2%, 13.2% et 8.7%) et les vomissements (13.3%, 1.1%, 6.6% et 8.7%). A la visite post-étude, réalisée 8 à 13 jours après la prise du médicament, le taux d' ALAT a augmenté de 1.5 à 3 fois la normale supérieure chez 1, 3, 3, et 1 personnes dans les groupes placebo, rofécoxib, célécoxib et

ibuprofène respectivement, et le taux d' ASAT a augmenté de 1.5 à 7 fois la normale supérieure chez 2 , 1, 1 et aucun patient de ces groupes.

7-3- COMMENTAIRES.

Cette étude est la première réalisée chez des humains pour comparer l' efficacité analgésique du célécoxib et du rofécoxib qui sont les deux seuls inhibiteurs COX2 commercialisés. Pour cela on utilise le modèle de la douleur dentaire, qui est un modèle validé, sensible et accepté, pour évaluer l' efficacité des drogues analgésiques chez l'être humain (accepté par la FDA). Dans cette étude, le rofécoxib 50mg a eu un effet analgésique supérieur à celui du célécoxib 200mg concernant toutes les mesures qui ont été réalisées (c'est à dire l'effet général, le temps du début du soulagement, le maximum de l' effet analgésique, la durée d'efficacité). De plus, cet essai a montré que le rofécoxib possède des effets analgésiques comparables à celui de l'ibuprofène 400mg alors que le célécoxib a un effet un peu inférieur à celui-ci.

Les résultats de cet essai sont en accord avec d'autres essais sur le rofécoxib 50mg qui montrent que celui-ci a des effets similaires à l'ibuprofène 400mg mais avec un délai d'efficacité plus important. En accord avec cet essai, ces études montrent que l' effet du rofécoxib dure 24h et que la demi-vie de ce produit est d'environ 17h (ce qui valide la posologie d'une prise par jour) alors que la demi-vie de l'ibuprofène est d'environ 9h (ce qui valide la posologie de 4 prises par jour).

Cette étude, comme les autres, montre l'intérêt des inhibiteurs COX2 dans le traitement de la douleur. Il est à noter que la T1/2 du célécoxib trouvée ici, ne correspond pas à celle portée dans sa fiche signalétique, qui a tort ? . De plus les effets secondaires rencontrés sont les mêmes et avec pratiquement la même incidence.

8-INHIBITEURS DE LA CYCLOOXYGENASE DE TYPE 2 : **PERSPECTIVES D'AVENIR. (105) (106) (107).**

8-1-NOUVELLES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

POTENTIELLES DES INHIBITEURS DE LA COX-2.

Si une plus grande sécurité d'emploi des inhibiteurs sélectifs de COX-2 devait se confirmer à long terme, ces substances pourraient connaître une extension de leurs indications. En effet, en dehors de l'inflammation, COX-2 semble être également impliquée dans différentes pathologies comme l'accouchement prématuré, le cancer du côlon et la maladie d'Alzheimer. Un domaine restera toutefois l'apanage d'une inhibition sélective de COX-1, et plus particulièrement de l'aspirine à faible posologie, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire dans la prévention des maladies cardiovasculaires.

8-1-1-Accouchement prématuré.

Administrées à tout stade de la gestation, les PGs provoquent l'accouchement ou l'avortement. A l'opposé l'administration d'AINS permet d'atténuer les contractions utérines et de retarder la délivrance. Ces effets des AINS pourraient être exploités dans la prévention de certains accouchements prématurés s'ils ne s'accompagnaient d'effets indésirables sévères pour le fœtus, en particulier le développement d'un hydramnios et la fermeture précoce du canal artériel. L'augmentation exponentielle de COX-2 dans les jours qui précèdent le terme suggère que cette iso-enzyme contrôle la synthèse des PGs qui provoquent l'accouchement. Les PGs responsables du contrôle de la fonction rénale fœtale et du maintien de la

perméabilité du canal artériel semblent par contre dépendre de l'activité de COX-1 .
L'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de COX-2 devrait donc permettre de prévenir les accouchements prématurés avec moins d'effets indésirables pour le fœtus que les AINS classiques. Des résultats cliniques préliminaires, obtenus avec un inhibiteur préférentiel de COX-2, le nimésulide, tendent à confirmer cette hypothèse. Ils doivent être confirmés à plus grande échelle et avec des inhibiteurs présentant une plus grande sélectivité.

8-1-2-Cancer rectocolique.

Le polype est une tumeur qui se développe dans la lumière de l'intestin et dont l'aspect macroscopique est bénin. Quand on examine cette tumeur au microscope, parmi les divers types histologiques observés, seuls les adénomes sont susceptibles de se transformer en cancer, tandis que les polypes hyperplasiques, les pseudopolypes inflammatoires ou autres, ne présentent aucun danger.

Sur cent adénomes, seule une faible proportion (environ 3%) est susceptible de dégénérer. Dans un premier temps, la lésion grossit et atteint un centimètre de diamètre . A partir de cette taille, un quart à un tiers vont évoluer en cancers. Il faut une dizaine d'années pour arriver à cette transformation maligne.

Il existe des formes familiales à risque très élevé :

-La polypose familiale où le colon est parsemé de centaines, voire de milliers de polypes : la biologie moléculaire identifie l'anomalie au niveau du chromosome 5.

-Le cancer colique familiale sans polypose où le colon ne présente qu'un ou deux

polypes : la biologie moléculaire identifie des mutations délétères sur cinq gènes différents.

Plusieurs études épidémiologiques, rétrospectives cas témoins ou prospectives, suggèrent que la prise régulière d'AINS réduit l'incidence du cancer rectocolique ou la mortalité par cette maladie. Par ailleurs les essais cliniques réalisés chez des patients souffrant de polypose familiale montrent qu'un traitement par le sulindac réduit le nombre et le volume des polypes, du moins pendant la durée du traitement. Enfin, des études dans des modèles expérimentaux de polypose familiale ou de tumeurs induites par des carcinogènes chimiques (azoxyméthane, diméthylhydrazine) montrent un effet préventif des AINS classiques sur le nombre et le volume des lésions cancéreuses. Dans les modèles animaux comme chez l'homme, les tissus pathologiques présentent une expression accrue de COX-2 et une production exagérée de PGs. Même s'il n'existe pas de corrélation évidente entre le niveau d'expression de COX-2 et le stade tumoral, le rôle de COX-2 dans la cancérogenèse est fortement suggéré, d'autant que la plupart des lignées cancéreuses colorectales humaines expriment fortement cette isoenzyme. Plusieurs types d'expériences ont permis de démontrer une implication probable de COX-2 : sa surexpression par transfection transitoire de cellules intestinales ou colorectales induit une résistance à l'apoptose et une augmentation du potentiel invasif de ces cellules, la délétion du gène de COX-2 chez des souris provoque une diminution importante du nombre et du volume des polypes, les inhibiteurs sélectifs de COX-2 réduisent les lésions et/ou la croissance tumorale dans la plupart des modèles animaux utilisés: polypose, carcinogenèse chimique et xénogreffes. Il est toutefois trop tôt pour conclure que les effets chimiopréventifs des AINS sont dus exclusivement à l'inhibition de COX-2. D'autres mécanismes, dépendants de COX-1 ou indépendants de toute activité cyclooxygénasique ont été proposés. Quoi qu'il en soit, des inhibiteurs sélectifs de COX-2 sont en cours d'évaluation clinique dans la polypose familiale. En fonction des résultats obtenus, ils seront ou non

évalués dans la prévention du cancer rectocolique.

8-1-3-Maladie d'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer est une pathologie dégénérative chronique à composante inflammatoire responsable de l'affaiblissement progressif de l'ensemble des fonctions cognitives, conduisant à terme à une perte totale de l'autonomie des sujets atteints.

Le facteur de risque principal reste l'âge ; le vieillissement de la population dans les pays industrialisés rend compte d'une augmentation préoccupante de l'incidence de cette pathologie.

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par trois types de lésions histopathologiques qui prédominent dans l'hippocampe, les amygdales et le cortex cérébral associatif :

-Les dégénérescences neurofibrillaires sont des enchevêtrements neurofibrillaires intraneuronaux constitués de filaments en double hélice. La protéine responsable de l'assemblage est de la stabilisation des microtubules du cytosquelette neuronal ainsi que du transport axoplasmique des protéines synthétisées dans le corps cellulaire est altérée dans cette maladie par phosphorylation anarchique.

-Les plaques séniles neuritiques extra-cellulaires, ainsi que les dépôts amyloïdes vasculaires sont tous les deux constitués majoritairement d'un peptide β amyloïde.

-La réduction synaptique est intimement liée aux deux autres.

Comme pour le cancer rectocolique, les premières données suggérant un rôle de COX-2 dans la maladie d'Alzheimer furent des données épidémiologiques. Plusieurs études ont montré en

effet que la prise régulière d'AINS diminue la progression ou retarde l'apparition de cette maladie. L'étude post-mortem de l'expression de COX-1 et COX-2 a généré des résultats contradictoires. Le rôle de COX-2 dans la maladie d'Alzheimer s'appuie sur deux hypothèses:

-l'expression de COX-2 est induite dans les cellules gliales par des stimuli inflammatoires et pourrait ainsi participer à l'inflammation cérébrale caractéristique de la maladie d'Alzheimer.

-La COX-2 pourrait également être impliquée dans l'induction de la mort neuronale.

Les études cliniques en cours avec des inhibiteurs sélectifs de COX-2 permettront de confirmer ou d'infirmer ces hypothèses.

8-2- NOUVELLES MOLECULES. (108)

8-2-1-LE VALDÉCOXIB.

Parmi les nouveaux coxibs, plusieurs études ont concerné le valdécoxib. La première était une étude multicentrique randomisée en double insu contrôlée d'une durée de 12 semaines. Elle a comparé valdécoxib 5 mg/j (n = 201), 10 mg/j (n = 206), 20 mg/j (n = 202), placebo (n = 205) et naproxène 500 mg x 2/j (n = 205). Chez ces patients ayant une gonarthrose, l'efficacité a été évaluée à 0, 2, 6 et 12 semaines et des endoscopies digestives ont été réalisées à J0 et 12 semaines.

L'efficacité était équivalente entre les groupes valdécoxib et naproxène et statistiquement supérieure à celle du placebo pour les différents paramètres d'efficacité, que ce soit l'appréciation par le patient, l'investigateur, l'évaluation de la douleur ou les différents domaines du WOMAC. Concernant les endoscopies, on notait une incidence plus faible, statistiquement

significative, d'ulcères gastro-duodénaux sous valdécoxib comparativement au naproxène, comparable à celle observée sous placebo .

Le valdécoxib a également été évalué dans la polyarthrite rhumatoïde au cours d'une étude multicentrique randomisée en double insu contrôlée de 12 semaines aux doses de 10 mg/j (n = 201), 20 mg/j (n = 206) ou 40 mg/j (n = 202) comparativement au placebo (n = 205) ou au naproxène 500 mg x 2/j (n = 205). Les différents items, et notamment l' ACR20, ont montré une équivalence d'efficacité entre les trois groupes valdécoxib et le groupe naproxène, efficacité significativement supérieure à celle du placebo.

Une étude multicentrique randomisée en double insu contrôlée de 14 semaines a permis d'évaluer la tolérance digestive du valdécoxib chez des patients traités pour arthrose ou polyarthrite rhumatoïde. Le valdécoxib était utilisé à doses supratherapeutiques : 40 mg/j (n = 399) ou 80 mg/j (n = 404) comparativement au naproxène à 1 000 mg/j (n = 415). Une endoscopie était réalisée au début de l'étude et à 14 semaines. Les résultats ont montré une réduction statistiquement significative du nombre d'ulcères gastro-duodénaux développés sous valdécoxib.

8-2-2-L'ÉTORICOXIB.

Un autre coxib, l'étoricoxib, a également été évalué. Une première étude multicentrique en double insu randomisée versus placebo a évalué son efficacité dans l'arthrose . Dans la première partie de l'étude, l'étoricoxib à 60 mg/j (n = 222) était comparé au placebo (n = 56) et au naproxène à 1 g/j (n = 218) pendant 12 semaines. Lors de la deuxième partie, les patients initialement sous placebo ont été randomisés entre étoricoxib et naproxène et l'évaluation s'est

faite au terme de 40 semaines. L'évaluation à 12 semaines a montré une efficacité équivalente de l' étoricoxib et du naproxène, significativement supérieure à celle du placebo. L'évaluation de l'efficacité à 52 semaines était identique pour l'étoricoxib et le naproxène.

L'analyse des essais de phases II/III a permis de comparer la tolérance digestive de l'étoricoxib et celle d'un AINS classique comme le diclofénac et le naproxène chez un grand nombre de patients. Concernant les arrêts pour symptômes gastro-intestinaux, le risque relatif sous étoricoxib était de 0,57 par rapport aux AINS classiques .

Pour la survenue de complications graves (perforations, ulcères cliniques ou saignements), le risque relatif sous étoricoxib était de 0,52 par rapport aux AINS classiques .

Enfin, l'étoricoxib a été évalué dans l'arthropathie hémophilique chez 102 patients à la dose de 90 mg/j comparativement au placebo . On notait une amélioration significativement supérieure sous étoricoxib de la douleur, de l' évaluation globale par le patient et l'investigateur et des scores du WOMAC ; et surtout, l'intérêt principal était l'absence de majoration du risque hémorragique sous étoricoxib.

9-ANNEXE

9-1-RETRAIT VOLONTAIRE DU VIOXX[®]

En date du premier octobre 2004, l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) annonçait le retrait volontaire du VIOXX 12,5 et 25 mg par le laboratoire fabricant Merck Sharp & Dohme-Chibret.

Ce retrait volontaire est motivé par la constatation d'une augmentation du risque cardiovasculaire lors d'études cliniques visant à valider une nouvelle indication en vue d'une extension d'AMM étant de réduire le risque de cancer du colon chez des patients ayant présenté des polyposes coliques.

Dans ces études le VIOXX[®] était utilisé en posologie maximale soit 25 mg/jour et le traitement était de plus de 18 mois. Ce temps de traitement est extrêmement rare dans la pratique puisqu'en règle générale il n'est ordonné que dans les poussées douloureuses d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde.

Ces études furent donc abandonnées à cause des résultats intermédiaires ayant mis en évidence un doublement du risque relatif d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux) par rapport au placebo.

La raison de ces événements n'est pas encore pharmacologiquement démontrée et pour le moment les hypothèses avancées sont vasculaires et l'on parle aussi d'une augmentation de la PA qui diminuerait les effets des produits anti-hypertenseurs.

9-2-CONDUITES A TENIR POUR LES UTILISATEURS DU

VIOXX® :

-Si le patient ne présente aucun problème ou antécédent vasculaires, coronaires ou d'hypertension, prendre un rendez-vous chez le médecin.

En attendant respecter le dosage et la durée du traitement prescrit.

-Si le patient présente des problèmes ou antécédents d'hypertension, vasculaires ou coronaires, arrêter le traitement et essayer de soulager les poussées douloureuses par du paracétamol.

9-3-LES AUTRES COXIBS

Aucun autre coxib n'a subi une étude au long court comparable à celle du VIOXX®, il est donc difficile d'évaluer significativement les risques.

Seront-ils aussi retirés du marché ?

9-3-1-CELEBREX[®]

Il est actuellement le seul disponible sur le marché officinal mais sa prescription impose plus que jamais le respect des contres-indications :

- Insuffisance cardiaque sévère
- Hypertension
- Tous autres problèmes vasculaires ou cardiaques
- Femmes enceintes
- Ulcères
- Insuffisance rénale.

De plus l'observance du traitement doit être plus que jamais scrupuleusement respectée.

9-3-2-BEXTRA[®] : VALDECOXIB

Il devait apparaître sur le marché avec une indication supplémentaire par rapport aux autres coxibs. En effet, il devait être en plus indiqué dans les dysménorrhées et les règles douloureuses.

Il semblerait que la commercialisation de ce produit soit retardée.

9-3-3-DYNASTAT[®] : PARECOXIB

Il est disponible uniquement sous forme injectable dans les hôpitaux avec une indication antalgique en traitement post opératoire et devrait suivre la même voie que les autres coxibs.

10-CONCLUSION :

Les inhibiteurs sélectifs de COX-2 semblent tenir la promesse d'une meilleure tolérance digestive, tout en ayant des propriétés anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique comparables à celles des AINS classiques.

Mais leurs effets chez des patients souffrant de pathologies rénale ou cardiovasculaire concomitantes doivent encore être évalués de façon approfondie. En effet, un médicament se prévalant d'une meilleure tolérance expose au risque d'une prescription systématique chez des patients à risque majoré. Ceci souligne l'importance d'un contrôle strict des prescriptions et des études de pharmacovigilance qui seules permettront d'évaluer la sécurité d'emploi à long terme de ces produits. L'extension de la prescription d'inhibiteurs sélectifs de COX-2 à d'autres indications comme le cancer colorectal ou la maladie d'Alzheimer ne pourra être envisagée que sur la base d'un rapport bénéfice/risque à long terme clairement défini.

BIBLIOGRAPHIE.

- 1-Chevais M., Moachon L., Sarrut B., Mécanismes physiopathologiques de l'inflammation, Rev. Med, 1981, 15, 855-865.
- 2-Peltier A.P., Physiopathologie de l'inflammation et ses implications par l'utilisation et les perspectives d'avenir des AINS, Rev. Prat., 1987, 37, 2463-2469.
- 3-Rabinovitch M. Professional and no-professional phagocytes : an introduction. Trends Biol Sci, 1995, 5, 85-89.
- 4- Polla BS, Perin M., Pizurki L. Regulation and function of stress proteins in allergy and inflammation. Clin Exp. Allergy 1993, 23, 548-556.
- 5-Glauser M.P., et al. Septic shock : pathogenesis. Lancet, 1991, 338, 732-736.
- 6-Jonhson R.J., Lovett D., Leher R.J., Couser W.G., Klebanoff S.J. Role of oxidants and proteases in glomerular injury. Kidney Int 1994, 45, 352-359.
- 7-Robbins. Inflammation and repair. In : Cutran, Kumar, Robbins eds. Pathologic basics of diseases. Sainders, 1994, 5° edition, 51-92.
- 8-Vainchenker W., Hematopoïese. In : Breton-Gorius J., Reyse F., Rochant H., Rosa J. Vernant JP.,eds. L'L'hématologie de B. Dreyfus. Paris : Flammarion, 1992 : 3-41.
- 9- Bokoch G.M., Knaus V.G. The role of small GIP-binding proteins in leucocyte functions. Curr op Immuol , 1994, 6 , 98-105.
- 10- Segal A.W., Abo A. The biochemical basis of the NADPH oxydase of phagocytes : Trends Biochem Sci , 1993, 18, 43-47.
- 11- Fearon D. Locksley R.M. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. Science, 1996, 50, 272.
- 12-Kraal G. Cells in the marginal zone of the spleen. Int. Rev. Cyt., 1992, 132, 31-74.

- 13-Cellier M., Belouchi A., Gros P. Resistance to intracellular infections : Comparative genomic analysis *Nramp*, TIG, 1996, 12, 201.
- 14-Desreumeux P., Bradt E., Gambier L., Emilie D., Klein O., Cartot A., Capron M., Colombel J.F., *Gastroenterology* 1997.
- 15- Hogg N., Harvey J., Cabana C., Landis C., Control of leukocyte integrin activation. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 148, 555-559.
- 16-Falcone F., Dahinden C.A., Gibbs B.F., Noll T., Amon V. Hebestret H., Abrahamsen O., Klaucke J., Schlaak M., Haas H. Human basophils release interleukin 4 after stimulation with schistosoma mansoni eggs antigene. *Eur. Immunol.*, 1996, 26, 1147-1155.
- 17-Mackay C.R., Chemokine receptors and t cell chematosis. *J.Exp. Med.*, 1996, 184, 799-802.
- 18-Bischoff S.C., Dahinden C.A., C kit ligand : a unique potentiator of mediator release by human hung mast cells. *J Exp.*, 1992, 175, 237-244.
- 19-Borsum T. Biochemical properties of vascular endothelial cells. *Virchows Arch. B Cell. Pathol.*, 1991, 60, 279-286.
- 20-Zucker-Francklin D. The efect of viral infections on platelets and megakaryocytes. *Sem. Hematol.*, 1994, 31, 329-337.
- 21-Wagner D., P-selections chaes a butterfly. *J Clin. Invest.*, 1995, 95, 1955-1956.
- 22-Sany J, Aspects thérapeutiques de la polyarthrite rhumatoïde. *Medecine thérapeutique*, 1996, 283-291.
- 23- Roitt I.M., Brostoff J., Male D.K., *Immunologie fondamentale et appliquée*. Paris, Medsi 1985.
- 24-Laurent P.E., Laurent L.F. *Physiopathologie de l'inflammation*. UPSA Laboratoire.
- 25-Lewis G.P. *Mediators of inflammation*. Wright Bristol, 1986.
- 26-Labrid C., Les médiateurs de l'inflammation, *J.A.M.A.*, 1996, 174, 17-21.

- 27- Rudiger Burmester G., Pezzuto A., Atlas de poche d'immunologie, Med. Sci., Flammarion, 1998, 52-53.
- 28-Kalter E.S. Activation and inhibition of Hageman factor-dependant pathway and the complement system in uncomplicated bacteremia or bacterial shock. *J Infect. Dis.* , 1985, 15, 1019-1027.
- 29-Broze G.J. The role of tissue factor pathway inhibitor in a revised coagulation cascade. *Semin. Hematol.*, 1992, 29, 159-169.
- 30-Ishihara H;, Connolly A.J., Zeng D.W., Kahn M.L., Zheng Y.W., Trimmonds C;, Tram T., Coughlin S.R. Protease activated receptor 3 is a second thrombin receptor in humans. *Nature*, 1997, 386, 502-506.
- 31-Vuitton D.A. *Immunologie* . Paris, Medsi, 1990.
- 32-Vergne P., Bertin P., Bonnet C. Treves R., Rigaud M. Prostaglandines : nomenclature et biosynthèse. *Rev. Rhum.*, 1996, 115-145.
- 33-Bore L. *Biochimie dynamique*. Bruxelles : De Beeck Université, 1997.
- 34-Bellamy N. Multicenter study of nabumetone and diclofenac in patients with osteoarthritis, *the journal of Rheumatology*, 1995, 22, 915-920.
- 35- Bernhard G.C. Worldwid Safety Experience with nabumetone, *The journal of rheumatology*, 1992, 19, 48-57.
- 36-Pairet M., Van Ryn J. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors : Pharmacology, clinical effects and therapeutic potential. *Drugs*, 1997, 6, 609-614.
- 37-Boileau C. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, *Pharma*, Caen, 1998, 4022.
- 38-HLA T., Neilson K, Human cyclooxygenase-2 cDNA, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89, 7384-7388.
- 39-Crofford L.J. COX-1 and COX-2 tissue expression : implications and predictions, *J; Rheumatol.*, 1997, 24, 15-19.

- 40-Dubois R.N., Abramson S.B., Crofford L., Gupta R.A., Simon L.S., Van De Putte L.B., Lipsky P.E. Cyclooxygenases in biology and disease, *FASEB J.*, 1998, 12, 1063-1073.
- 41-Berembaum F. Les cyclooxygénases : description et régularisation. In : Florent C., Menkes C.J., AINS et tube digestif. Puteaux : medica-press International, 1997, 17-26.
- 42-Couturier M. La douleur. Place des antalgiques, 2^o edition, Paris, Edition de l'interligne, 1992.
- 43-Seibert K., Zhang Y., Leahy K., Hauser S., Masferrer J., Perkins W., Lee L., Isakon P. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of COX-2 in inflammation and pain, *Proc. Natl. Sci., USA*, 1994, 91, 12013-12017.
- 44-Simon L.S. Role and regulation of COX-2 during inflammation, *Am. J. Med.*, 1999, 106, 375-425.
- 45-Hawkey C.J., COX inhibitors, *Lancet*, 1999, 353, 307-314.
- 46-Picot D., Loll P.J., Garavito M. The X-ray crystal structure of membran protein prostaglandin H2 synthetase-1, *Nature*, 1994, 367, 243-249.
- 47-Copeland R.A., Williams J.M., Giannaras J., Nurnberg S., Covington M., Pinto D., Pick S., Trzaskos J.M., Mechanism of selective inhibition of the inducible isoform of prostaglandin G/H synthase, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 11202-11206.
- 48-Gierse J.K., Mc Donald J.J., Hauser S.D., Rangwla S.H., Koboldt C.M., Seibert K., A single amino acid difference between COX-1 and COX-2 reverses the selectivity of COX-2 specific inhibitors, *J. Biol. Chem.*, 1996, 271, 15810-15814.
- 49-Kurumbail R.G., Stevens A.M., Gierse J.K., Mc Donald J.J, Structural basis for selective inhibition of COX-2 by anti-inflammatory agents, *Nature*, 1996, 384, 644-648.
- 50-Luong C., Miller A., Barnett J., Chow J., Ramesha C., Browner M.F. Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human COX-2, *Nature Struct. Biol.*, 1996, 3, 927-933.

- 51-Berembaum F. Les cyclooxygénases et leurs inhibiteurs : vers une nouvelle classe pharmacologique ?, Rev. Rhum., 1998, 65, 701-708.
- 52- Butcher E.C. Leukocyte-endothelial cell recognition : three or more steps to specificity and diversity cell, 1997, 67, 1033-1036.
- 53-Brady H.R. Leukocyte adhesion molecules and kidneys diseases. Kidney Int, 1994, 45, 1285-1300.
- 54-Stewart A.G. Biological properties of platelet activating factor. Lipid mediators, 1994, 221-295.
- 55-Insel P.A, Analgesic- antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. Goodman and Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics , Ed. Mac Graw-hill, 1996 , 617-657.
- 56-Range H.P, Dale M.M., Ritter J.M., Local hormones, inflammation and allergy. Pharmacology 3^e edition, Ed. Churchill Livingstone, 1995, 214-245.
- 57-Schotderet et coll . Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, 1992, 532-562.
- 58-Halliwell B. Free radical, antioxidants, and human disease : curiosity, cause or consequence ?, Lancet, 1996, 344, 721-724.
- 59-Berembaum F. Concepts et modèle d'étude des COX, Rev. Rhum., 1996, 63, 15-21.
- 60-Pawlotsky P. Anti-inflammatoires non stéroïdiens, La revue du praticien, Paris, 1995, 45, 1019-1027.
- 61-Searle. Inhibiteurs spécifiques de la COX-2, Searle, 1999, 3-15.
- 62-Banwarth B. Anti-inflammatoires non stéroïdiens, principes et règles d'utilisation. Rev. Prat., 1998, 48, 1011-1017.
- 63-Prostaglandines. La revue du praticien (Médecine générale), 1985, 14 (35), 769-780.

- 64-Vergne P., Bertin P., Bonnet C. Anti- inflammatoires non stéroïdiens et cyclooxygénases, *Thérapies*, 1995, 51, 639-646.
- 65-Frolich JC. A classification of NSAIDS according to the relative inhibition of cyclooxygénase isoenzymes. *Tips*, 1997, 18, 30-33.
- 66-Berenbaum F. Inhibiteurs spécifiques de la cyclooxygénase-2 : une révolution ?, *presse med*, 1999, 28 (22), 1182-1187.
- 67-Crofford L.J., Wilder R.L., Ristimaki A.P. COX-1 and COX-2 expression in rheumatoid synovial tissues, *Journal of Clinical Investigation*, 1994, 93, 1095-1101.
- 68-Recommandations et références. Anti-inflammatoire non stéroïdiens, *Le concours Médical*, 1996, 42 (suppl 5), 41-56.
- 69-Mandel B.F. Genral tolerability and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *The American Journal of Medecine*, 1999, 107, 72-77.
- 70-Rainsford K.D. Profile and mechanisms of gastrointestinal and other side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *The American Journal of Medecine*, 1999, 107, 27s-36s.
- 71-Simon L.S. Biology and toxic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Current opinion in Rheumatology*, 1998, 10, 53-158.
- 72-Berenbaum F. Inhibiteurs specifiques de la COX : une révolution ?, *Presse médicale*, 1999, 28, 1182-1186.
- 73-Llorca G. Consequence thérapeutique de la découverte d'isoenzymes de la COX, *Rev. Rhum.*, 1996, 63, 35-40.
- 74-Bertin P. De la prescription actuelle des AINS à celle de demain : les inhibiteurs spécifiques de la COX-2, *Lettre du Rhum.*, 1999, 255, 12-19.
- 75-Lichtenstein D.R. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract, *Arthritis and Rheumatism*, 1995, 38, 5-18.

- 76-The biochemical basis of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gastrointestinal tract, *Scand. J. Gastroenterol.*, 1995, 35, 289-299.
- 77-Valat J.P. Correlation entre inhibition des cyclooxygénases et effets indésirables, *Revue du rhumatisme (Ed. Fr.)*, 1996, 63, 22-37.
- 78-Griffin M.R., Piper J.M. et al, Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons, *Ann. Inter. Med.*, 1991, 114, 257-263.
- 79-Savage R.L., Moller P.W., Ballantyne C.L. et al. Variation in the risk of peptic ulcer complication with nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy, *Arthritis Rheum*, 1993, 36, 84-90.
- 80-Rofecoxib. *La revue Prescrire*, 2000, 208 (20), 483-488.
- 81-Langman M.J., Jensen D., Watson D., et al., Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAID, *JAMA*, 1999, 282 (20), 1929-1933.
- 82-Mitchell J.A., Akarasereemont P., et al, Selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of consecutive and inducible cyclooxygenase, *Pharmacology*, 1994, 90, 11693-11697.
- 83-Approval letter, Vioxx@, www.cder.gov
- 84-Clinical pharmacology biopharmaceutic review, Vioxx@, www.cder.gov
- 85- Merck & Co. Vioxx, package insert, Whitehouse station, NJ, 2000, March.
- 86-Consumer Info, Vioxx @, www.fda.gov
- 87- Pharmacology and toxicology Review, Vioxx@ www.cder.gov
- 88- Merck & Co. Rofecoxib prescribing information, Whitehouse station, NJ, 1999, Sep.
- 89- Hawkey C et al. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Arthritis & Rheum*. 2000, 43 (2), 370-377.

- 90- Day R et al. A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Arch Intern Med.* 2000, 160, 1781-1787.
- 91-Phillips AC, Polisson RP, Simon LS. NSAIDs and the elderly. Toxicity and economic implications. *Drugs Aging* 1997, 10 (2), 119-130.
- 92- Lanza FL, Rack MF, Simon TJ. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 with MK-0966 is associated with less gastroduodenal damage than either aspirin or ibuprofen. *Aliment Pharmacol Ther.*, 1999, 13, 761-767.
- 93-Laine L et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase-2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology*, 1999, 117, 776-783.
- 94-Langman MJ et al. Adverse upper gastro-intestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA*, 1999, 282 (20), 1929-1933.
- 95-Whelton A., Fort J., Puma A. et al. COX-2, Specific inhibitors and cardiorenal function. *Am J Therap*, 2001, 8, 85-95.
- 96-DAY R., Morisson B., et al. A randomised trial of the efficacy and tolerability of the Cox-2 inhibitor, *Arch Int Med*, 2000, 160, 1781-1787.
- 97-Approval letter, Celebrex®, www.cder.gov
- 98-Clinical pharmacology biopharmaceutic review, Celebrex®, www.cder.gov
- 99- Consumer Info, Celebrex ®, www.fda.gov
- 100- Parillo J.E., Fauci A.S. Mechanism of glucocorticoids action on immune process. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1991, 19, 179-185.
- 101-GD Searle and company. Celecoxib prescribing information. Skokie, Illinois, 1999, Dec 23.
- 102-Geis GS, Fitzgerald G, Karim A, et al. A comparative study of platelet function in subjects receiving either celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, or ibuprofen, a non specific

inhibitor of cyclooxygenase. *Ann Rheum Dis*, 1999, 205-224.

103- Emery Paul, Zeidler Henning. Celecoxib versus Diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *The Lancet*, 1999, 2106-2111.

104-Malmstrom Kerstin, Daniels Stephen. Comparison of rofecoxib and celecoxib, two COX-2 inhibitors, in postoperative dental pain: a randomized, placebo and active comparator controlled trial. *Clin. Ther.*, 1999, 21, 1653-1663.

105-Blain H., Jouzeau J.Y., Blain A. Anti- inflammatoires non stéroïdiens sélectifs de la COX-2 pour la maladie d'Alzheimer, *La Presse Médicale*, 2000, 29 (5), 267-273.

106-Donnelly M.T., Hawkey C.J. Review article : COX-2inhibitors, a new generation of safer NSAIDs ?, *Aliment Pharmacol Ther*, 1997, 11 , 227-236.

107-Pairet M., Netter P., et al. Inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase de type 2 : intérêts et limites, *Thérapies*, 1999, 54, 433-445.

108-Goupille Ph. Coxibs, *La Lettre du Rhumatologue*, 2002, 278, 52-54.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 340

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

L'inflammation fut décrite par Celsius au premier siècle après J.-C. par quatre mots :
« rougeur, chaleur, grosseur et douleur. »

Lors d'une réaction inflammatoire, directement ou indirectement, on assiste à une activation de divers systèmes provoquant la libération de médiateurs.

Parmi ces derniers, on peut trouver les prostaglandines, qui lorsqu'elles sont synthétisées, grâce à l'activation du système enzymatique COX, entraîne un effet anti-inflammatoire.

Le système des COX comprend la COX-1 ayant un rôle de protecteur gastrique, et la COX-2 jouant un rôle inflammatoire.

D'où l'idée de trouver un AINS qui bloquerait la synthèse des prostaglandines en inhibant la COX-2, sans agir sur la COX-1 afin d'avoir les effets anti-inflammatoires et antalgiques recherchés, sans toutefois subir les effets secondaires digestifs classiques.

Deux molécules inhibiteurs de la COX-2 ont été mises sur le marché : Célécoxib : CELEBREX® et Rofécoxib : VIOXX®.

Après diverses études comparant l'efficacité de ces molécules avec des AINS classiques, il s'avère que l'antalgie est équivalente et que les effets secondaires digestifs graves de types ulcères, saignements et perforations sont significativement diminués.

Les inhibiteurs de la COX-2 pourraient connaître un jour une extension d'AMM en ce qui concerne l'accouchement prématuré, le cancer du colon, et la maladie d'Alzheimer.

DISCIPLINE : Pharmacie

MOTS CLES

Anti-inflammatoires – Prostaglandines – Cycloxygénase – Arthrose – Polyarthrite rhumatoïde
– Effets secondaires digestifs – Ulcères – Coxib – Antalgie-

U.F.R de Pharmacie

2 rue du docteur Marcland
87025 LIMOGES Cedex
