

## Mise au point sur la sécurité d'emploi des coxibs (inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2)

### Contexte

Mis sur le marché à la fin des années 90, les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (COX) de type 2, appelés communément coxibs, appartiennent à la classe des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS). Outre les AINS classiques ou "conventionnels" (qu'ils soient utilisés à doses anti-inflammatoires ou antalgiques), cette classe pharmacologique comprend également l'acide acétylsalicylique (aspirine), quand il est utilisé à des doses supérieures à 500 mg/j. En France, deux coxibs utilisés par voie orale sont commercialisés : le célécoxib (Célébrex<sup>®</sup>) et le rofécoxib (Vioxx<sup>®</sup>), indiqués dans le traitement symptomatique de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde. Un troisième coxib, lui aussi utilisé par voie orale, pourrait être prochainement commercialisé : il s'agit du valdécoxib (Bextra<sup>®</sup>), indiqué dans les mêmes indications de rhumatologie et dans le traitement de la dysménorrhée primaire. Enfin, il existe également un coxib injectable, le parécoxib (Dynastat<sup>®</sup>), précurseur du valdécoxib, réservé à l'usage hospitalier pour le traitement à court terme des douleurs post-opératoires.

Très rapidement après commercialisation, les coxibs, auxquels on attribuait l'avantage de provoquer moins d'effets indésirables digestifs, ont atteint des niveaux de prescription élevés, avec :

- un taux de prescriptions, faites dans des indications non validées par l'autorisation de mise sur le marché (AMM), évalué à 11% du total<sup>1</sup> ;
- un taux de co-prescription<sup>2</sup> avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) aussi important, voire plus, qu'avec les AINS dits "conventionnels", ceci, alors qu'il n'existe aucune donnée clinique comparant l'association coxib + IPP à l'association AINS conventionnel + IPP ;
- de nombreuses notifications d'effets indésirables, parfois graves, amenant le système national de pharmacovigilance à s'interroger sur le profil de sécurité réel des coxibs.

Face à cette situation, la France a initié un arbitrage au niveau européen. Sur la base de l'ensemble des données disponibles, une réévaluation du rapport bénéfice/risque des coxibs a donc été entreprise en 2002, dont les résultats ont été évalués par la Commission européenne, en avril 2004, et viennent d'être mis en ligne sur son site<sup>3</sup>.

### Pharmacologie des coxibs : rappels

Tous les AINS, y compris l'aspirine, ont un mode d'action commun : l'inhibition de la COX. Il existe deux isoformes de la COX qui, schématiquement, permettent la synthèse, par l'organisme, de prostaglandines aux propriétés différentes :

- la COX-1 permet de synthétiser préférentiellement les prostaglandines participant à la protection de la muqueuse gastro-duodénale (contrôle de la sécrétion acide et production de mucus protecteur) et à l'agrégation plaquettaire (effet proagrégant) ;
- la COX-2 permet de synthétiser préférentiellement les prostaglandines impliquées dans la réaction inflammatoire et dans l'agrégation plaquettaire (effet antiagrégant) ;
- la COX-1 et la COX 2 sont aussi responsables de la synthèse de prostaglandines qui contribuent à la régulation de l'hémodynamique intra-rénale, dans le but de maintenir la perfusion glomérulaire.

Les AINS conventionnels bloquent à la fois la COX-1 et la COX-2, ce qui expliquerait leurs effets indésirables digestifs par inhibition de la production de prostaglandines "cytoprotectrices". La sélectivité des coxibs pour la COX-2 devrait théoriquement réduire ce risque. Mais il faut rappeler que cette sélectivité pour la cyclo-oxygénase 2

<sup>1</sup> Estimation communiquée par les laboratoires MSD-Chibret sur la période novembre 2002 à octobre 2003.

<sup>2</sup> MEDIC Assurance Maladie, juillet 2003. <http://www.ameli.fr>

<sup>3</sup> <http://pharmacos.eudra.org/F2/register/newproc.htm#rh>

est une notion relative : *in vitro*, elle dépend de la nature de la molécule et de la dose ; en clinique, s'y ajoutent d'autres paramètres tels que les caractéristiques pharmacocinétiques et la susceptibilité individuelle du patient<sup>4</sup>.

### Ce qui a motivé le réexamen des données de sécurité des coxibs

Parallèlement à la commercialisation des premiers coxibs, des publications ont fait penser que la réduction du risque de lésions gastro-intestinales serait moins importante que ce que laissaient supposer les études ayant conduit à l'AMM<sup>5,6</sup>. Il est également apparu, dans des essais cliniques réalisés avec certains coxibs, que leur utilisation pouvait être associée à une augmentation du risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux)<sup>7,8</sup>.

Risque digestif : en France, les résultats du suivi national de pharmacovigilance des coxibs ont montré que le risque de lésions gastro-intestinales restait une préoccupation, en raison de la survenue d'accidents graves à type d'ulcères, de perforations et d'hémorragies digestives. De novembre 2000 à juin 2002, 320 cas ont été notifiés sous célécoxib (taux de notification : 3,5/10 000 patients-années) et, de juillet 2001 à juin 2002, 70 cas sous rofécoxib (taux de notification : 2,5/10 000 patients-années). Ces complications digestives, d'évolution parfois fatale, sont le plus souvent observées chez des patients présentant les facteurs de risque suivants :

- âge supérieur à 70 ans ;
- antécédents digestifs, en particulier ulcère ;
- prise concomitante d'aspirine, d'un autre anti-agrégant plaquettaire ou d'un anti-coagulant.

Risque cardiovasculaire : au cours de ces mêmes périodes, des décès d'origine cardiovasculaire (infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, trouble du rythme, insuffisance cardiaque, œdème aigu du poumon ou accident vasculaire cérébral) ont été notifiés au système national de pharmacovigilance : les taux de notification de ces décès sont respectivement de 2,6/100 000 patients-années, sous célécoxib, et de 2,85/100 000 patients-années, sous rofécoxib.

Risque cutané : suite à la survenue d'effets indésirables graves, sous valdécoxib et parécoxib, la question du risque cutané a été soulevée pour l'ensemble des coxibs.

Enfin, d'autres effets indésirables connus avec les AINS conventionnels, notamment des atteintes rénales, ont également été rapportés, confirmant que *les coxibs présentent un profil de risque qualitativement identique à celui des AINS classiques*.

### Résultats de la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque

#### Risque digestif

- L'utilisation des coxibs expose, de manière dose-dépendante, aux mêmes types d'effets indésirables gastro-intestinaux, parfois graves (ulcères, perforations, hémorragies), que les AINS conventionnels.
- D'un point de vue quantitatif, l'avantage des coxibs sur les AINS conventionnels n'apparaît pas constant, d'après les données disponibles. Pour le célécoxib, ces données sont en faveur d'un avantage par rapport au naproxène, mais la sécurité gastro-intestinale concernant les ulcères compliqués est similaire à celle de l'ibuprofène et du diclofénac. Quant au rofécoxib, il présente un avantage gastro-intestinal par rapport au naproxène et, dans une moindre mesure, par rapport au diclofénac et à l'ibuprofène. Il est toutefois difficile d'extrapoler les résultats obtenus avec ces comparateurs à l'ensemble des AINS conventionnels ; d'une part, parce le risque relatif d'effets indésirables digestifs varie considérablement entre deux AINS conventionnels (dans un rapport qui peut aller de un à dix) et, d'autre part, parce qu'il dépend aussi des doses utilisées<sup>9,10</sup>.
- Comme pour les autres AINS, le risque de complications digestives avec les coxibs est plus élevé chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : âge avancé, prise concomitante d'un autre AINS ou d'aspirine (même à faibles doses), antécédents de lésions gastro-intestinales.

<sup>4</sup> Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Eng J Med*, 2001 ; 345 : 433-442.

<sup>5</sup> Silverstein FE et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*, 2000 ; 284 : 1247-55.

<sup>6</sup> Berg Hrachovec J, Mora M. Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA*, 2001 ; 286 : 2398.

<sup>7</sup> Bombardier C et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*, 2000 ; 343 : 1520-8.

<sup>8</sup> Ott E, Nussmeier NA, Duke PC et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003 ; 125 : 1481-92

<sup>9</sup> Garcia-Rodriguez LA. Variability in risk of gastrointestinal complications with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*, 1998 ; 104 : 30S-4S.

<sup>10</sup> Laporte JR et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. *Drug Safety*, 2004 ; 27 : 411-20.

### Risque cardiovasculaire

- Certaines données pré-cliniques suggèrent la possibilité d'une augmentation du risque cardiovasculaire, en particulier de survenue d'infarctus du myocarde ; cependant, en clinique, des résultats contradictoires ont souvent été observés. Au total, on ne peut pas exclure que les coxibs augmentent le risque cardiovasculaire, par rapport aux AINS conventionnels.
- Comme les AINS conventionnels, les coxibs peuvent augmenter la pression sanguine artérielle, chez certains patients (notamment en cas d'altération de la fonction rénale ou de prise de médicaments antihypertenseurs).

### Risque cutané

- Les coxibs, comme les AINS conventionnels, peuvent être la cause de réactions cutanées très rares, mais graves, à type de syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson.
- En ce qui concerne le célécoxib, les études cliniques pré- et post-AMM<sup>11,12</sup> montrent que le risque de réactions à type d'éruptions cutanées pourrait être plus élevé qu'avec les autres AINS.

Au total, il est nécessaire de renforcer les mises en garde et précautions d'emploi pour améliorer la sécurité des patients. Dans les indications autorisées, la balance bénéfique/risque des coxibs reste favorable à la condition de respecter les contre-indications et les mises en garde, en particulier celles qui viennent d'être ajoutées aux résumés des caractéristiques des produits concernés.

Ces nouvelles mesures visent la sécurité digestive, cardiovasculaire et cutanée ; cependant, les coxibs présentent également d'autres types d'effets indésirables, qui doivent être pris en compte, même s'ils n'ont pas fait l'objet d'une réévaluation spécifique. Il convient notamment de rappeler le risque de survenue d'une insuffisance rénale aiguë, comme avec d'autres médicaments connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines.

### *Ce qu'il faut retenir en pratique*

Sur la base de l'ensemble des données disponibles à ce jour, la sécurité d'emploi des coxibs n'est pas remise en cause dans les indications qui ont été approuvées par l'AMM, tout en sachant qu'ils exposent, qualitativement, aux mêmes risques d'effets indésirables que les AINS conventionnels. **En conséquence, les recommandations de bon usage des AINS s'appliquent également aux coxibs.**

<sup>11</sup> Silverstein FE et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA, 2000 ; 284 : 1247-55.

<sup>12</sup> Whelton A et al. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. Am J Ther, 2001 ; 8 : 85-95. Erratum in: Am J Ther, 2001 ; 8 : 220.

## Rappel des règles de bon usage des AINS en rhumatologie

### Avant de prescrire

#### **Evaluer le risque digestif en recherchant les facteurs de risque**

Notamment : antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou d'effets indésirables sous AINS.



*Ce qui est spécifique des coxibs*

#### **Evaluer le risque cardiovasculaire**

L'éventuelle augmentation du risque cardiovasculaire se manifesterait plus particulièrement chez les patients ayant des antécédents récents (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).

### Lors de la prescription

#### **Respecter les indications et la posologie**



*Ce qui est spécifique des coxibs*

**Le soulagement des symptômes de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde est la seule indication**

#### **Ne pas traiter au long cours de manière systématique**

En dehors des manifestations symptomatiques d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde, la poursuite du traitement par AINS, y compris par un coxib, ne se justifie pas.

#### **Respecter les contre-indications**

En particulier, il ne faut pas prescrire d'AINS conventionnels ou de coxibs :

- en cas d'ulcère peptique évolutif ou de saignement gastro-intestinal,
- dès le début du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse.



*Ce qui est spécifique du célécoxib*

**Le célécoxib est contre-indiqué au cours de la grossesse et chez les femmes pouvant devenir enceintes**

En cas de découverte d'une grossesse au cours du traitement, le célécoxib devra être arrêté.

#### **Prendre en compte les précautions d'emploi**

- Ne pas co-prescrire deux AINS, y compris coxib ou aspirine à doses supérieures à 500 mg/j.
- Prendre en compte le risque hémorragique en cas d'association à un anticoagulant ou à un anti-agrégant plaquettaire.



*Ce qui est spécifique des coxibs*

#### **Ne pas arrêter les traitements concomitants par anti-agrégants plaquettaires**

Les coxibs n'ont pas d'action inhibitrice de l'agrégation plaquettaire ; ils ne peuvent donc pas se substituer à l'aspirine.

- Ne pas prescrire un AINS, y compris un coxib, chez un sujet à risque d'insuffisance rénale fonctionnelle (sauf cas exceptionnel qui nécessite alors une surveillance biologique) : sujet âgé, hypovolémique, prenant des diurétiques ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

- Ne pas associer un AINS, y compris un coxib, à une corticothérapie (sauf dans certaines maladies de système en phase évolutive : lupus érythémateux disséminé, angéites nécrosantes, certaines polyarthrites rhumatoïdes...).

### Surveillance du traitement

#### **Rechercher les effets indésirables, en particulier digestifs**

Bien que les complications sévères (ulcères, perforations, hémorragies) ne s'accompagnent pas toujours de signes annonciateurs, la survenue d'épigastralgies ou d'autres symptômes digestifs impose l'arrêt du traitement.



*Ce qui est spécifique des coxibs*

**Rechercher, chez les patients ayant des antécédents de maladie coronarienne, une aggravation de l'état clinique.**

Toute manifestation clinique évocatrice impose l'arrêt du traitement et une réévaluation de la pathologie concernée.