

Sécurité cardiovasculaire des inhibiteurs-COX-2 sélectifs, un dossier préoccupant !

Près de 100'000 personnes décèdent chaque année des effets indésirables de médicaments aux Etats-Unis d'Amérique.

On estimait en 1997 que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) y étaient responsables d'une mortalité digestive quantitativement équivalente au nombre de décès liés au SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise). Dans les pays émergents par contre, les chiffres disponibles sont négligeables ou inexistant, témoignant de l'absence de préoccupation des autorités sanitaires à l'égard d'un problème de santé publique qui contribue de façon importante à la morbidité et à la mortalité.

La nécessité d'un système de pharmacovigilance solide doit s'inscrire comme une priorité du système sanitaire. Dans cette optique, le réseau des services universitaires suisses de pharmacologie clinique se met depuis juin 2001 à la disposition du praticien de premier recours. Celui-ci demeure indispensable au dépistage précoce des effets indésirables insoupçonnés ou mal documentés des médicaments.

L'exemple des AINS nous paraît tout à fait opportun et d'actualité pour illustrer cette problématique. Ces dernières années, les efforts des scientifiques et de l'industrie ont permis de concrétiser l'amélioration de la sécurité digestive des AINS. Cette meilleure maîtrise permet de réévaluer la sécurité cardio-vasculaire et rénale de ces médicaments qui était, et reste, préoccupante.

Les AINS représentent environ 5% de la prescription médicale. Ils font de plus l'objet d'une large consommation sans ordonnance. Leur usage clinique est limité par leur toxicité digestive, cardio-vasculaire, rénale et plaquettaire.

Le rofécoxibe (Vioxx®) et le célécoxibe (Celebrex®) sont des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines sélectifs pour la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), à longue demi-vie. Les inhibiteurs non-sélectifs de la cyclo-oxygénase sont doués d'un effet anti-inflammatoire par inhibition de la COX-2, au prix d'une gastrotoxicité par le biais d'une inhibition de la COX-1. Par contre, une inhibition sélective de la COX-2 devrait améliorer les symptômes d'inflammation sans provoquer de lésion gastro-intestinale. En effet, Langman *et al.*⁽¹⁾ ont pu démontrer par l'analyse de huit études cliniques que l'incidence cumulée de perforations, d'ulcères et d'hémorragies du tractus gastro-intestinal proximal chez les patients sous rofécoxibe (12,5 mg, 25 mg ou 50 mg/jour; dose moyenne 25 mg/jour; N = 3357) a été significativement plus basse que chez les patients ayant reçu comme médicament témoin un inhibiteur non sélectif de la cyclo-oxygénase (ibuprofène, diclofénac ou nabumétone; N = 1564).

Deux études randomisées en double aveugle, VIGOR⁽²⁾ (N=8076) et CLASS⁽³⁾ (N=8059), ont confirmé une incidence de gastrotoxicité significativement plus basse sous rofé-

coxibe et célécoxibe respectivement, par rapport aux AINS classiques. A noter que l'incidence des troubles gastro-intestinaux tels la dyspepsie et les douleurs abdominales, tout en étant plus basse que celle des AINS classiques, demeure supérieure à celle attendue sous placebo⁽⁴⁾.

L'enthousiasme engendré par la sécurité digestive accrue des anti-COX2-sélectifs, pour une efficacité comparable à celle des AINS classiques, ne devrait pas inciter à l'extrapoler aux effets secondaires rénaux, cardiovasculaires et plaquettaires.

Au contraire, davantage de vigilance pourrait s'avérer nécessaire car la meilleure tolérance digestive risque d'entraîner une prescription plus large et de plus longue durée de cette classe d'AINS, augmentant le risque d'effets secondaires sur ces systèmes.

Anti-COX-2 sélectifs et insuffisance cardiaque

La rétention hydrosodée est une caractéristique de tous les AINS et des œdèmes peuvent survenir chez 20 % des patients exposés. Le mécanisme physiopathologique implique l'inhibition de la production de la PGE2, la prostaglandine la plus abondante dans les tubules rénaux, qui influence le transport tubulaire hydrosodique.

La sélectivité COX-2 ne permet pas d'éviter cette complication. Le célécoxibe et le rofécoxibe ont tous deux été associés à une rétention de sel chez des sujets traités continuellement pen-

dant 1-2 semaines. L'incidence d'œdèmes périphériques est sensiblement plus élevée comparée à celle observée sous placebo. Tout ceci suggère que la prudence est de rigueur lors de l'administration d'anti-COX-2 sélectifs chez les individus particulièrement sensibles à la rétention hydrosodée, notamment les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque⁽⁴⁾. On a observé des cas isolés d'insuffisance cardiaque sous anti-COX-2 sélectifs, sans aucune autre cause détectable. A titre d'exemple, le Canada et la Grande-Bretagne ont rapporté respectivement 7 et 15 cas d'insuffisance cardiaque liée au rofécoxibe^(5,6). L'Organisation mondiale de la santé (O.M.S.) rapporte 381 observations liées à l'administration d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (137 sur un total de 26'038 cas sous célécoxibe, dont seulement 4 en Suisse, et 244 sur 25'312 sous rofécoxibe)⁽⁷⁾.

Si des études cliniques à grande échelle sont encore nécessaires pour préciser le risque d'insuffisance cardiaque lié aux anti-COX-2 sélectifs, on en dispose par contre déjà pour les AINS classiques. Une étude australienne cas-témoins (N = 1023) a montré chez les patients âgés un risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque deux fois plus important s'ils avaient pris un AINS au cours de la semaine précédente. Le risque relatif était de 10,5 chez les patients souffrant déjà d'une pathologie cardiaque. Le risque relatif semble corrélé à la dose d'AINS utilisée dans les semaines précédant l'hospitalisation; il l'est d'autant plus que la demi-vie de l'AINS est longue (et ce encore davantage chez les patients avec antécédents de maladie cardiaque). Les AINS seraient ainsi responsables de 19% des admissions hospitalières pour insuffi-

sance cardiaque congestive⁽⁸⁾. La prise concomitante d'un AINS semble être un facteur de risque pour la survenue d'insuffisance cardiaque chez des patients sous traitement diurétique. En colligeant deux bases de données, des auteurs néerlandais ont pu montrer que la prise simultanée d'AINS et de diurétiques est associée à un doublement du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, comparé à l'utilisation d'un diurétique seul. La plupart de ces hospitalisations surviendraient dans les 30 jours après l'initiation de la bithérapie, avec un risque plus élevé durant les premiers jours⁽⁹⁾.

L'administration concomitante d'AINS et d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) semblerait également augmenter le risque d'insuffisance cardiaque. Les AINS inhibent la synthèse de prostaglandines, tandis que les IEC inhibent la formation d'angiotensine II. Or ces deux hormones exercent un effet protecteur sur le rein en préservant la filtration glomérulaire (GFR): l'angiotensine par son effet vasoconstricteur sur les artérioles efférentes et les prostaglandines par leur effet vasodilatateur glomérulaire et tubulaire; en effet, les PGs interfèrent avec la sécrétion d'ADH, le transport de Na affectant ainsi la diurèse et la natriurèse. L'inhibition simultanée de l'angiotensine II et des prostaglandines peut conduire à une insuffisance rénale fonctionnelle, ce qui favorise le développement d'une surcharge volémique pouvant causer ou aggraver une insuffisance cardiaque. On a identifié quatre facteurs de risque spécifiques pouvant prédisposer à une insuffisance rénale fonctionnelle chez des patients avec insuffisance cardiaque recevant simultanément des IEC et des AINS: une hypoperfusion rénale mar-

quée, un traitement diurétique agressif, le diabète et l'intensité d'inhibition hormonale au niveau rénal⁽⁹⁾.

Au vu de la similarité de leurs effets secondaires rénaux, il nous paraît raisonnable d'observer les mêmes précautions avec les AINS classiques et les anti-COX-2 sélectifs lors de l'association avec des antihypertenseurs, particulièrement les diurétiques et les IEC (Cf. Table I).

Anti-COX-2 et événements thrombotiques

Contrairement aux AINS classiques, les anti-COX-2 sélectifs n'exercent pas d'effet inhibiteur sur l'agrégation plaquettaire et sont donc dépourvus de l'effet cardio-protecteur lié à ce mécanisme. Au contraire, il a été démontré que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 inhibent la production de prostacycline (PGI₂), vasodilatateur et anti-agrégant puissant, au niveau de l'endothélium vasculaire, avec comme conséquence potentielle un effet prothrombotique. L'étude VIGOR⁽²⁾ a montré que le risque relatif de présenter un événement cardiovasculaire majeur (infarctus du myocarde, angor instable, thrombose coronarienne, arrêt cardiaque, mort subite, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire) était de 2,38 dans le groupe des patients traités par rofécoxibe 50 mg/j par rapport au groupe contrôle recevant 1000 mg/j de naproxène. Cette observation pourrait s'expliquer par un effet prothrombotique du rofécoxibe, un effet antithrombotique du naproxène ou une combinaison des deux. La maladie sous-jacente, comme la polyarthrite dans ce cas, pourrait également être à l'origine d'un risque cardiovasculaire accru. Il est à noter que l'utili-

sation d'aspirine était un critère d'exclusion dans cette étude. L'étude CLASS⁽³⁾ comparant le célécoxibe 400 mg/j à deux AINS classiques (ibuprofène 800 mg 3x/j ou diclofénac 75 mg 2x/j) n'a pas montré de différence significative au niveau des événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, mort). L'utilisation d'aspirine (<325mg/j) n'était pas un facteur d'exclusion. La non augmentation de l'incidence d'événements cardiovasculaires pourrait être attribuée à l'utilisation de l'aspirine ou à l'effet antiagrégant plus faible de l'ibuprofène et du diclofénac par rapport au naproxène⁽¹⁰⁾.

Une méta-analyse portant sur 48'540 patients, dont 25'133 sous aspirine et 23'407 sous placebo, révèle une incidence d'infarctus du myocarde de 0,52% dans le groupe placebo. Lorsque les auteurs se hasardent à comparer cette incidence à celle de l'infarctus chez les patients traités par rofécoxibe ou célécoxibe, les résultats sont significatifs et trou-

blants. Elle est de 0,74% (p=0,04) chez les patients sous rofécoxibe et de 0.80% (p=0,02) sous célécoxibe, suggérant que le risque d'infarctus du myocarde pourrait être plus élevé lors de l'utilisation d'un anti-COX-2 sélectif. Une meta-analyse portant sur les études de développement clinique du rofécoxibe incluant plus de 28'000 patients donne des résultats contrastés et ne conforte pas l'hypothèse d'un effet prothrombotique des COX-2 sélectifs⁽¹²⁾.

L'existence d'un effet prothrombotique des anti-COX-2 sélectifs n'est pas démontrée et des études prospectives sont indispensables afin de préciser leur profil risque/bénéfice sur le plan cardiovasculaire.

Anti-COX-2 et hypertension

Les AINS entraînent une augmentation moyenne de la pression artérielle de 5 mmHg, plus marquée chez les patients hyper-

tendus traités. Lorsque cette augmentation est soutenue durant plusieurs années, elle représente une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral de 67% et de problème coronarien de 15%. Les gens qui prennent des AINS augmentent de 40% leur risque de développer une hypertension artérielle. Le mécanisme physiopathologique n'est pas complètement élucidé mais la rétention hydrosodée, l'augmentation des résistances vasculaires périphériques et des endothélines rénales sont impliquées. L'usage des anti-COX-2 sélectifs ne laisse pas espérer modifier cet effet indésirable. Une étude randomisée contrôlée comparant le célécoxibe et le rofécoxibe dans une population d'hypertendus de plus de 65 ans traités a révélé une élévation de la pression artérielle chez plus de 10% des patients; la différence observée entre célécoxibe et rofécoxibe peut être imputée à leurs posologies et leurs propriétés pharmacocinétiques. Un mauvais contrôle tensionnel est d'autant plus préoccu-

Table 1: Facteurs de risques augmentant les effets indésirables hémodynamiques des AINS

Volume artériel effectif diminué	Volume artériel effectif normal
Insuffisance cardiaque chronique	Insuffisance rénale chronique
Cirrhose	Glomérulonéphrites
Syndrome néphrotique	Diabète
Sepsis	Age avancé
Hémorragie	Produits de contraste
Diurétiques, IEC et antagonistes AT1	Néphropathie obstructive
Post opératoire	Médicaments néphrotoxiques
Déplétion volémique	HTA

Table 2: AINS en fonction de leur demi-vie d'élimination (quelques exemples)

DEMI-VIE COURTE		DEMI-VIE INTERMÉDIAIRE	
diclofénac (Voltarène®, Diclo-Cophar®)	2 h	indométacine (Indocid®, Bonidon®)	4-12 h
ibuprofène (Brufen®, Grefen®)	2-3 h	naproxène (Apranax®, Nycopren®)	12-15 h
acide méfénamique (Ponstan®, Spiralgin®)	2-3 h	célécoxibe (Célebex®)	10-12 h
AAS (Aspirine®)	4-6 h	rofécoxibe (Vioxx®)	15-20 h
kétorolac (Tora-Dol®, Acular®)	> 5 h		
		DEMI-VIE LONGUE	
		piroxicam (Felden®, Pirox-Basan®)	40-100 h
		ténoxamicam (Tilcotil®)	40-100 h

pant que la proportion de patients avec une HTA mal contrôlée a continué de croître durant les 6 semaines de l'étude⁽¹¹⁾.

Il est donc important, lors de la prescription d'un AINS classique ou d'un inhibiteur anti-COX-2 sélectif, de rechercher activement le développement d'une HTA dans les premières semaines de traitement et d'être particulièrement prudent chez les patients hypertendus traités par IEC ou diurétiques.

Que retenir?



- Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 sont aussi efficaces que les AINS classiques dans les douleurs articulaires chroniques et causent significativement moins d'effets secondaires digestifs.
- Le potentiel d'extension de leur prescription en raison de leur meilleure tolérance digestive pourrait accroître la fréquence des effets secondaires rénaux et cardiovasculaires.

- Les AINS classiques aggravent parfois une insuffisance cardiaque, un risque certainement partagé par les anti-COX-2 sélectifs.
- L'utilisation prolongée d'AINS, y compris les anti-COX-2 sélectifs, chez les patients insuffisants cardiaques, hypertendus ou présentant des risques cardiovasculaires est à éviter. On doit chez eux préférer les alternatives, comme le paracétamol ou les opioïdes faibles. En cas de nécessité impérative, il convient alors de choisir un AINS à demi-vie brève (éviter une accumulation pouvant aggraver le pronostic en cas d'effet indésirable) (Table II).
- La prescription simultanée d'un AINS et d'un diurétique ou d'un IEC augmente le risque de développer ou d'aggraver une hypertension artérielle. La prudence est de rigueur lors de l'association d'un AINS, comme d'un anti-COX-2 sélectif, avec un anti-hypertenseur quel qu'il soit.

- Chez les patients à risque d'événements cardiovasculaires graves (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, mort subite), une prudence particulière se justifie et il convient de maintenir la prévention secondaire par un anti-agrégant plaquettaire parallèlement au traitement avec les inhibiteurs sélectifs de la COX-2.

Références :

- (1) Langman. JAMA 1999; 282: 1929.
- (2) Bombardier. N Engl J Med 2000; 343: 1520.
- (3) Silverstein. JAMA 2000; 284: 1247.
- (4) Schnitzer. Am J Med 2001; 110: S46.
- (5) Can Adverse Drug Reaction Newsletter 2001; 11: 4.
- (6) Current Problems in pharmacovigilance 2000; 26: 13.
- (7) Base de données de l'OMS.
- (8) Page. Arch Int Med, 2000; 160: 777.
- (9) Feenstra. Drug Safety 1997; 17: 166.
- (10) Mukherjee. JAMA, 2001; 286: 954.
- (11) Whelton. Am J Ther 2001; 8: 85.
- (12) Konstam. Circulation. 2001; 104: 15.

La rédaction de Pharma-Flash remercie le Dr Michelle Van den Engh de sa collaboration à ce numéro.
Toute correspondance éditoriale doit être adressée au Dr J. Desmeules.

Rédacteur responsable: Dr. J. DESMEULES – E-mail: Jules.Desmeules@hcuge.ch

Comité de rédaction: Prof. J. BIOLLAZ, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. P. BONNABRY, Pharmacie des HUG, Genève. Dr. T. BUCLIN, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. J. CORNUZ, Division d'Evaluation et de Coordination des Soins, CHUV, Lausanne. Prof. P. DAYER, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. J. DESMEULES, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof. J. DIEZI, Institut de Pharmacologie et Toxicologie, Lausanne. Prof. J.P. GUIGNARD, Service de Pédiatrie, CHUV, Lausanne. Dr. J.-P. JANSSENS, Division de Pneumologie, HUG, Genève. Dr. M. NENDAZ, Clinique de Médecine I, HUG, Genève. Dr. P. SCHULZ, Unité de Psychopharmacologie clinique, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. N. VOGT, Unité de Gériopharmacologie clinique, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève.

Sécrétariat de rédaction: Mme F. Morel, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, Hôpital Cantonal, CH-1211 Genève 14. Tél. (022) 382 99 32 – Fax (022) 382 99 40 – E-mail: Florence.Morel@hcuge.ch

Administration et abonnements: Editions Médecine et Hygiène, Case postale 456, CH-1211 Genève 4. Tél. (022) 702 93 22 • Fax (022) 702 93 55 – E-mail: Abonnements@medhyg.ch
CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel: Suisse FS 35.–, étranger FS 70.– (étudiants et assistants: FS 25.–).

Paraît six fois par an. Tirage 2100 exemplaire

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2001 – Genève