

AINS COX-2 SELECTIFS : ETAT DE LA QUESTION SUR LES EFFETS INDESIRABLES

Les Folia ont déjà attiré l'attention à plusieurs reprises sur les AINS COX-2 sélectifs, le célécoxib (CELEBREX) et le rofécoxib (VIOXX) [Folia de juillet et mars 2001, et de juillet 2000]. On y a toujours recommandé de respecter avec ces médicaments les mêmes précautions d'usage et contre-indications que celles des AINS classiques. Cette mise en garde est encore renforcée par des informations récentes au sujet de ces produits.

Effets indésirables gastro-intestinaux

Aux Etats-Unis, les notices des médicaments à base de rofécoxib et célécoxib ont été récemment adaptées [via site web <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2002/ANS01145.html> et <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2002/ANS01151.html>].

- Pour le rofécoxib (VIOXX), ces adaptations font suite aux résultats de l'étude VIGOR [*New Engl. J. Med.* **343**, 1520-1528 (2000)]. Une incidence moindre d'ulcères avec complications (hémorragie, perforation, obstruction) avec le rofécoxib (50 mg p.j.) par rapport au naproxène (1 g p.j.) y est mentionnée, mais les recommandations classiques en ce qui concerne les ulcères et les hémorragies mentionnées pour chaque AINS restent d'application.
- Pour le célécoxib (CELEBREX), ces adaptations de la notice font suite aux résultats de l'étude CLASS. L'étude CLASS consiste en fait en deux études (la première d'une durée de 12 mois, la deuxième d'une durée de 16 mois) dans lesquelles le célécoxib (800 mg p.j.) a été comparé au diclofénac (150 mg p.j.) et à l'ibuprofène (2,4 g p.j.). Les résultats obtenus à la fin des périodes d'étude ne montrent pas de différence en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire « ulcère avec complications (hémorragie, perforation ou obstruction) » entre le célécoxib d'une part, et le diclofénac ou l'ibuprofène d'autre part [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_04_stats.doc].

Le *JAMA* [**284**, 1247-1255 (2000)] n'avait publié que les résultats des 6 premiers de ces études: sur cette période, l'incidence combinée d'ulcères symptomatiques et d'ulcères avec complications était plus faible avec le célécoxib qu'avec le diclofénac et l'ibuprofène. L'auteur d'un éditorial publié dans le *British Medical Journal* [**324**, 1287-1288 (2002)] a réagi avec force au fait que dans le *JAMA*, une partie seulement des résultats de cette étude ait été publiée, ce qui est pour le moins trompeur. La firme qui commercialise le célécoxib (CELEBREX), justifie la publication des résultats après les 6 premiers mois par le nombre élevé d'abandons dans les groupes diclofénac et ibuprofène dans les mois qui suivent; cette explication n'a pas été acceptée par la Food and Drug Administration aux Etats-Unis.

Effets indésirables cardio-vasculaires

Contrairement aux AINS classiques, les AINS COX-2 sélectifs, aux doses thérapeutiques, n'influencent pas l'agrégation plaquettaire. Dans l'étude VIGOR mentionnée plus haut, une incidence accrue d'infarctus du myocarde a été observée dans le groupe traité par le rofécoxib par rapport au groupe traité par le naproxène [voir Folia de mars 2001]. Ce constat s'explique-t-il par un effet défavorable propre au rofécoxib, ou par un effet cardioprotecteur du naproxène ? Les résultats de trois études d'observation (cas-témoins) publiées récemment suggèrent l'explication suivante: le naproxène, par ses propriétés antiagrégantes, exerce un effet protecteur qui ne serait pas observé avec d'autres AINS classiques ou COX-2 sélectifs [*Arch. Intern. Med.* **162**, 1099-1104, 1105- 1110, 1111-1115 (2002)]. Ces études ne permettent toutefois pas de tirer des conclusions définitives étant donné que des problèmes de biais et de « *confounding factors* » ne peuvent être exclus. L'auteur d'un éditorial [*Arch. Intern. Med.* **162**, 1091-1092 (2002)] fait remarquer que l'éventuel effet protecteur du naproxène sur le risque d'infarctus du myocarde est en tout cas plus faible que celui de l'acide acétylsalicylique, et que l'acide acétylsalicylique doit être envisagé comme antiagrégant chez les patients à risque d'infarctus du myocarde traités par le naproxène, [n.d.l.r.: mais certainement aussi chez ceux traités par un AINS COX-2 sélectif].

Effets indésirables rénaux

Dans les Folia de juillet 2001, l'attention a été attirée sur les effets indésirables rénaux des AINS COX-2 sélectifs. Les données disponibles indiquent que, comme les AINS classiques, les AINS COX-2 sélectifs diminuent la fonction rénale et provoquent une rétention sodée chez les patients avec une insuffisance rénale préexistante et probablement aussi chez certaines personnes âgées avec par ex. une hypovolémie.

Une réévaluation du rapport risques/bénéfices (surtout en ce qui concerne les effets indésirables gastro-intestinaux et cardio-vasculaires) des différents AINS COX-2 sélectifs a débuté récemment au niveau européen.

EN BREF

- ➔ Certains journaux ont fait allusion récemment à une communication faite lors d'un congrès au sujet d'une **interaction pharmacocinétique** entre le **millepertuis** et l'**irinotécan** (CAMPTO), un antitumoral, survenue chez trois patients, avec perte possible d'efficacité. Cette observation s'ajoute aux nombreuses interactions déjà décrites avec le millepertuis [Folia de novembre 2001, décembre et mars 2000].