

D O S S i e r

d u C N H I M

Revue d'évaluation sur le médicament

Publication bimestrielle
Avril 2003, XXIV, 2

2003, XXIV, 2

Évaluation thérapeutique

Coxibs : inhibiteurs sélectifs de COX-2

Évaluation clinique

Évaluation pharmaco-économique



Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament

ISSN 0223.5242

S o m m a i r e



**Dossier du
CNHIM**
2003 Tome XXIV, 2

Le CNHIM est une association indépendante à but non lucratif (loi 1901) dont la vocation est de dispenser une information rigoureuse et scientifique sur le médicament.

Tous les articles publiés dans Dossier sont le fruit d'un travail collectif, sur le fond et sur la forme, entre les rédacteurs-signataires, le comité de rédaction, et la rédaction du CNHIM d'une part, le comité de lecture et certains experts, spécialistes du sujet traité, d'autre part. Sur chaque sujet, Dossier du CNHIM ne publie donc pas les opinions de tel ou tel, mais réalise une analyse scientifique critique, la plus objective possible. Malgré tout le soin apporté à l'élaboration de Dossier du CNHIM, une erreur peut se glisser dans les informations diffusées. Les lecteurs doivent donc conserver la plus grande vigilance dans l'exploitation des données à leur disposition.

Directeur de la Publication : J.F. Latour

Rédaction

Rédacteur en chef : M.C. Husson

Secrétaire de rédaction : C. Fréville

Comité de rédaction : D. Dardelle (Suresnes), Albert Darque (Marseille), I. Jolivet, (Paris), V. Lecante (Paris), S. Limat (Besançon), B. Sarrut (Paris).

Comité de lecture : C. Advenier (Versailles), P. Assayag (Paris), A. Baumelou (Paris), P. Beauflis (Paris), C. Buffet (Bicêtre), D. Brossard (Saint-Germain en Laye), D. Cabrol (Paris), A. Certain (Paris), A. Escousse (Dijon), J.M. Extra (Paris), P. Faure (Paris), M. Feuilhade de Chauvin (Paris), P. Gayral (Paris), C. Guérin (Paris), P.M. Girard (Paris), J.C. Koffel (Strasbourg), P. Maire (Lyon), C. Montagnier (Paris), M. Ollagnier (St Etienne), B. Quinet (Paris), X. Sauvageon (Paris), E. Singlas (Paris), G. Vedel (Paris), J.M. Vetel (Le Mans), T. Vial (Lyon).

Rythme de parution: 6 numéros par an
N° ISSN 0223.5242.

N° de commission paritaire : 71987

IMPRESSION : b.combrun
14, rue Christine de Pisan 75017 Paris France

**CENTRE NATIONAL HOSPITALIER
D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT
(CNHIM)**

Hôpital de Bicêtre - 78, rue du Général Leclerc
94272 Le Kremlin Bicêtre cedex - B.P. 11
Tél : 01 56 20 25 50 - Fax : 01 46 72 94 56
Mél : secretariatcnhim@wanadoo.fr

Président : J.F. Latour

Président fondateur : A. Mangeot †

Directrice : M.C. Husson

Promotion-Communication : N. Guillon

Secrétariat-Abonnement : N. Filomin

Conseil d'Administration : Ph. Arnaud (Rouen), F. Ballereau (Nantes), J.E. Bazin (Clermont Ferrand), M. Bourin (Nantes), E. Boury (Lomme), B. Certain (Paris), F. Chast (Paris), A. Coulomb (Paris), B. Dieu (Rouen), E. Dufay (Lunéville), R. Farinotti (Paris), B. Fervers (Lyon), J.E. Fontan (Bondy), C. Guerin (Paris), A. Graftiaux (Châlons en Champagne), J. Grassin (tours), J.F. Latour (Lyon), G. Le Pallec (Paris), Ph. Lechat (Paris), M. Leduff (rennes), H. Lepage (Paris), K. Lhopiteau (Paris), AM. Liebbe (Compiègne), J. Maldonado (Marseille), Ch. Marty (Paris), J.L. Prugnaud (Paris), P. Queneau (St Etienne), M. Ricatte (Paris), S. Robert Piessard (Nantes), P. Sado (Rennes), Th. Vial (Lyon), M.C. Woronoff-Lemsi (Besançon).

Échos du CNHIM

Marie-Caroline Husson

2

Coxibs : inhibiteurs sélectifs de la COX-2

Éditorial

Gilbert Deray

3

Évaluation clinique

1. Introduction

5

2. Généralités

2.1. Inflammation

5

2.2. Arthrose

8

2.3. Polyarthrite rhumatoïde

14

2.4. La douleur post-opératoire

16

3. Monographies du célécoxib, du rofécoxib et du paréc Coxib

3.1. Renseignements galéniques et généraux

18

3.2. Renseignements physicochimiques

18

3.3. Propriétés pharmacologiques

18

3.4. Études d'efficacité

24

3.5. Tolérance

45

3.6. Renseignements thérapeutiques

66

3.7. Perspectives d'avenir

70

4. Conclusion, stratégie thérapeutique

71

Annexe

78

Évaluation pharmaco-économique

1. Introduction

81

2. Méthodologie générale des études

2.1. Modèles adoptés

82

2.2. Avantages de la modélisation

82

2.3. Coûts pris en compte

82

3. Célécoxib versus autres AINS

3.1. Études basées sur le modèle ACCES

82

3.2. Études basées sur le modèle COMET

83

3.3. Autres études

85

4. Rofécoxib versus autres AINS

4.1. Etude de Pellissier

86

4.2. Etude de Marshall

86

4.3. Etude de Maetzel

87

5. Discussion

5.1. Au niveau méthodologique

96

5.2. Au niveau des résultats : évaluation des co-prescriptions d'agents gastroprotecteurs + AINS

97

5.3. Au niveau général et perspectives d'avenir

98

6. Conclusion

98

Glossaire

100

Bulletin d'abonnement



Dossier du CNHIM participe à l'ISDB, réseau international de revues indépendantes de formation thérapeutique.

Le CNHIM a la propriété des textes publiés dans ce numéro et se réserve tous les droits de reproduction (même partielle), d'adaptation, de traduction, pour tous les pays et par quelque procédé que ce soit (loi du 11 mars 1957, art. 40 et 41 du Code Pénal art. 425). Les articles de Dossier du CNHIM sont indexés dans BIBLIOGRAPHIF®.

L'infovigilance au CNHIM : contribution à la prévention des erreurs médicamenteuses

L'infovigilance est un nouveau concept, et une nouvelle activité, du CNHIM. Elle consiste à prévenir les erreurs dans l'information sur le médicament.

En effet dans leur activité quotidienne, les pharmaciens du CNHIM rencontrent des difficultés de recherche et d'analyse des informations sur les médicaments, informations officielles notamment (AFSSAPS, Ministère). Ces difficultés ne peuvent qu'entraîner des confusions voire des erreurs dans l'utilisation des médicaments, ce qui n'est pas au bénéfice des patients.

Prévenir les erreurs dans l'information (infovigilance), c'est prévenir l'erreur médicamenteuse (*medication error* des anglo-saxons) définie par l'*American society of health-systems pharmacist* (1-2) et reprise par le Réseau Epidémiologique de l'Erreur Médicamenteuse (REEM) de l'Association AAQTE (3).

Nécessaire à tous les stades du circuit du médicament, de la décision thérapeutique à l'administration en passant par la dispensation, l'information sur le médicament conditionne la qualité et la sécurité de la prise en charge thérapeutique du patient. Une information imprécise, erronée ou manquante – quel que soit son support, papier, base de données, logiciel d'aide à la prescription et/ou à la dispensation - favorise la survenue d'une erreur médicamenteuse en générant une défaillance dans le circuit du médicament.

Une erreur ou une imprécision dans la rédaction du RCP d'un médicament est évitable. La vérification de sa qualité en amont de la chaîne d'information est d'autant plus nécessaire que les professionnels de santé utilisant cette information ne sont pas en mesure d'identifier de telles erreurs.

Depuis 2001 l'activité d'infovigilance au CNHIM s'organise concrètement de deux façons (4) : 1- analyse de l'information contenue dans les RCPs ; les anomalies détectées sont classées en 4 catégories : inexactitude/confusion, discordance entre différents chapitres d'un RCP, inhomogénéité entre les RCPs de spécialités équivalentes, inhomogénéité dans le temps entre les RCPs d'une même spécialité. Pour chaque anomalie est mentionné l'impact clinique potentiel pour le patient. Chaque fois que possible le CNHIM corrige les anomalies.

Le taux de corrections apportées par l'AFSSAPS ou par le laboratoire est suivi dans le temps. 2- comparaison entre les deux sources d'information AFSSAPS sur les interactions médicamenteuses, le RCP et les conclusions du GTIAM, groupe de travail sur les interactions médicamenteuses.

Au total cette mission d'expertise du CNHIM concourt ainsi à la qualité de l'information sur le médicament en France, à la prévention de la iatrogénie et par conséquent à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients.

Marie Caroline Husson
Rédactrice en chef

1. Schmitt E. Le risque médicamenteux nosocomial : circuit hospitalier du médicament et qualité des soins. Paris : Masson 1999 : 287.
2. Anonyme. Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions. *Am J H-Sys Pharm* 1998 ; 55 : 165-6.
3. AAQTE. Faits et actes. *Pharm Hosp* 2002 ; 37 : 70-71.
4. Pour en savoir plus : Minidossier du CNHIM, n°1, 2003.

Nous remercions les laboratoires qui participent à l'impression de Dossier du CNHIM en 2003.

Amgen, Pfizer-Parke Davis
GlaxoSmithKline, Sanofi Synthélabo

Coxibs : inhibiteurs sélectifs de la COX-2

Éditorial Évaluation thérapeutique

Résumé

Les prostaglandines jouent un rôle très important dans la réaction inflammatoire. Leur synthèse dépend de 2 cyclo-oxygénases (COXs) : la COX-1 qui induit la production de prostaglandines "physiologiques" et la COX-2 qui ne s'exprime que dans des conditions pathologiques, notamment au cours de l'inflammation.

Les AINS réduisent ou suppriment les conséquences de la réaction inflammatoire en bloquant l'activité de la cyclo-oxygénase et inhibent la synthèse des prostaglandines. Ils présentent des effets indésirables communs, notamment gastro-duodénaux, mais aussi cutanéomuqueux, hématologiques, cardiaques et rénaux. Les coxibs ont été développés afin de respecter la production "physiologique" des prostaglandines et de réduire, voire de supprimer, les effets indésirables digestifs des AINS.

Le célécoxib, le rofécoxib et le parécoxib (dont le métabolite actif est le valdécoxib) inhibent sélectivement aux doses thérapeutiques l'activité catalytique de la COX-2. Les coxibs n'inhibent pas l'activité de la COX-1 aux doses thérapeutiques faibles à élevées et ne modifient donc ni l'agrégation plaquettaire, ni le temps de saignement.

Le célécoxib et le rofécoxib sont indiqués dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde. Le parécoxib/valdécoxib est indiqué dans la douleur postopératoire.

L'arthrose est une maladie dégénérative du cartilage. C'est la plus fréquente des affections rhumatologiques.

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune caractérisée par un rhumatisme inflammatoire chronique évoluant par poussées et susceptible d'entraîner des déformations et des destructions articulaires et osseuses. C'est la plus fréquente des maladies articulaires inflammatoires de l'adulte.

La douleur postopératoire est une sensation douloureuse, en rapport avec des lésions tissulaires créées lors d'une intervention chirurgicale.

En terme d'efficacité, les essais cliniques dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde montrent une efficacité similaire des coxibs par rapport aux AINS à dose anti-inflammatoire thérapeutique élevée. Dans le traitement de la douleur postopératoire, le parécoxib non encore commercialisé en France pourrait représenter une alternative intéressante aux AINS classiques.

Sur le plan de la tolérance gastro-intestinale, les résultats des essais de phase II et III montrent en général une meilleure tolérance digestive que celle observée avec les AINS non sélectifs de la COX-2. Cependant la diminution des effets indésirables digestifs ne concerne pas tous les effets gastro-intestinaux. Sur le plan de la tolérance cardiaque, il a été mis en évidence avec le rofécoxib des effets indésirables à type d'hypertension, d'œdème, mais pas de thrombose. Les coxibs présentent aussi, rarement une toxicité dermatologique.

Au total, il est légitime de constater que les coxibs ont amélioré le rapport bénéfice-risque des thérapeutiques anti-inflammatoires utilisées dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde. Cependant, compte tenu de la nature de leurs effets indésirables, il est urgent que des recommandations sur la prescription et la surveillance du traitement par coxibs, et la place des gastroprotecteurs (inhibiteurs de la pompe à protons notamment), soient élaborées.

Sur le plan pharmaco-économique, il se dégage que :

- les coxibs ne sont pas des options thérapeutiques efficaces (coût-efficaces) chez les personnes à risque modéré de subir un événement gastro-intestinal,
- le recours aux coxibs peut sembler plus intéressant chez des patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, à condition que la coprescription de gastroprotecteur (inhibiteurs de la pompe à protons notamment) ne soit pas systématique ou, dans tous les cas, considérablement diminuée par rapport aux AINS classiques.

Mots clés : AINS, arthrose, célécoxib, douleur postopératoire, parécoxib, polyarthrite rhumatoïde, prostaglandine, rofécoxib, toxicité gastro-intestinale, valdécoxib.

Coxibs : inhibiteurs sélectifs de la COX-2

Éditorial

Place des Coxibs parmi les AINS

La découverte à partir des années 1970, grâce aux travaux de Sir John Vane, du mode d'action des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) par inhibition de l'activité d'une enzyme, la cyclo-oxygénase, et de la synthèse des prostaglandines a permis la compréhension non seulement de leurs effets bénéfiques anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques, mais également de leurs effets délétères, en particulier sur le plan digestif.

Le bénéfice et le risque des AINS conventionnels semblaient alors indissociables.

Dans les années 1990 la mise en évidence de deux isoformes de la cyclo-oxygénase, l'une exprimée de façon physiologique et présente dans tous les tissus, la Cox-1 (estomac, intestin, rein, plaquettes), l'autre exprimée préférentiellement dans les tissus inflammatoires, la Cox-2, a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques : préserver la Cox-1 afin d'éviter les effets délétères connus des AINS, et inhiber spécifiquement la Cox-2 pour avoir la même efficacité anti-inflammatoire.

Du concept Cox-1, Cox-2 à la réalité thérapeutique, les coxibs sont passés par toutes les étapes classiques du développement d'un médicament.

Ils ont démontré leur efficacité anti-inflammatoire et antalgique au travers de différents modèles cliniques (arthrose, polyarthrite rhumatoïde, douleur post-opératoire) et leur meilleure tolérance, notamment sur le plan gastro-intestinal.

Le succès de ces nouveaux médicaments n'est pas sans fondement et les données publiées récemment, que ce soit de nouvelles études cliniques ou des études observationnelles sur de larges populations, viennent confirmer l'amélioration du profil de tolérance des coxibs par rapport aux AINS conventionnels.

La réalité du concept Cox-1, Cox-2 et le rapport bénéfice/risque des coxibs nettement plus favorable que celui des AINS conventionnels, conduisent à recommander leur prescription en première intention, chaque fois qu'un anti-inflammatoire non stéroïdien est indiqué. Cela bien sûr n'affranchit pas le prescripteur du respect des contre-indications et impose la vigilance dans certaines conditions cliniques.

Avec le développement de nouveaux coxibs, de nouvelles formes galéniques (intraveineuse et intramusculaire) et de nouvelles indications, les perspectives cliniques de ces nouveaux médicaments vont s'élargir pour le plus grand bénéfice de nos patients.

Professeur Gilbert Deray
Service de Néphrologie
GH Pitié-Salpêtrière
47-83, bvd de l'Hôpital
75013 Paris

Inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (coxibs)

Claire Ancolio*, Géraldine Michel*, Frédérique Perotti*, Nathalie Martin*,
Magali Haudot * et la participation du comité de rédaction

Évaluation clinique

* Service Pharmacie, CHU de la Conception, Marseille

Remerciements : Bernard Avouac (Créteil), Philippe Bertin (Limoges), Olivier Choquet (Marseille), Gilbert Deray (Paris), Jean-Marc Escoffier (Marseille), Marie-Josèphe Jean-Pastor (Marseille), Daniel Kuntz (Paris), Thierry Thomas (St Étienne), Corinne Tollier (Kremlin Bicêtre)

1. Introduction

En bref

L'arthrose est une affection articulaire dégénérative chronique très répandue. La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Les AINS, très largement prescrits dans le traitement de la phase aiguë de ces deux maladies, présentent de sérieux effets indésirables digestifs.

La COX-1 est une enzyme constitutive synthétisant des prostaglandines nécessaires à l'homéostasie de l'organisme alors que la COX-2, inductible par les *stimuli* inflammatoires, produit des prostaglandines associées aux signes de l'inflammation.

Les AINS inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ou coxibs (célécoxib, rofécoxib, parécoxib) ont été développés avec l'objectif très attendu et cohérent au plan pharmacologique d'inhiber douleur et inflammation sans affecter la muqueuse gastrique et l'agrégation plaquettaire.

L'arthrose est une affection articulaire dégénérative chronique très répandue. Sa prévalence serait de l'ordre de 17 % dans la population générale française et 9 à 10 millions de personnes seraient atteintes (1).

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Sa prévalence est comprise entre 0,4 et 0,8 % de la population générale.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont très largement prescrits dans le traitement de la phase aiguë de ces deux maladies. Leur prescription se heurte à une incidence élevée d'effets indésirables touchant la sphère digestive. Certains peuvent avoir une répercussion clinique importante, notamment les perforations digestives, les ulcères gastro-duodénaux et les saignements digestifs.

L'existence de deux types de cyclo-oxygénases, COX-1 et COX-2, a été mise en évidence depuis plus de 10 ans. La COX-1 est une enzyme constitutive synthétisant des prostaglandines nécessaires à l'homéostasie de l'organisme (cytoprotection gastro-intestinale, agrégation plaquettaire, physiologie rénale).

La COX-2, inductible par les *stimuli* inflammatoires, produit des prostaglandines associées aux signes de l'inflammation (érythème, oedème et douleur).

Le célécoxib et le rofécoxib ont été les deux premiers AINS inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ayant reçu une autorisation de mise sur le marché. Indiqués dans le traitement de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde, ils présentent l'avantage théorique par rapport aux AINS dits " conventionnels " d'inhiber douleur et inflammation sans affecter la muqueuse gastrique et l'agrégation plaquettaire. Un nouvel AINS inhibiteur sélectif de la COX-2, le parécoxib (forme injectable), ayant déjà une AMM européenne, devrait être mis sur le marché en France au cours de l'année 2003, dans le traitement des douleurs post-opératoires.

Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 n'inhibent pas l'activité de la COX-1 aux doses thérapeutiques.

Le but de ce Dossier du CNHIM est de faire le point sur cette nouvelle classe thérapeutique et d'évaluer le rapport bénéfice/risque de ses trois représentants actuels par rapport aux traitements conventionnels.

2. Première partie : généralités

2.1. Inflammation

En bref

La réaction inflammatoire est la réponse normale de l'organisme à une agression. Les prostaglandines interviennent de façon très importante dans les phénomènes vasculaires et douloureux, ainsi que dans l'apparition de la fièvre. Leur synthèse dépend de cyclo-oxygénase (COX) : la COX-1 qui induit la production de prostaglandines "physiologiques" et la COX-2 qui ne s'exprime que dans des conditions pathologiques, notamment au cours de l'inflammation.

Les AINS réduisent ou suppriment les conséquences de la réaction inflammatoire. Ils inhibent la synthèse des prostaglandines en bloquant l'activité de la cyclo-oxygénase. Ils présentent des effets indésirables communs, notamment gastro-duodénaux, mais aussi cutanéomuqueux, hématologiques, cardiaques et rénales.

Les coxibs ont été développés afin de respecter la production "physiologique" des prostaglandines et de réduire, voire de supprimer, les effets indésirables digestifs des AINS.

2.1.1. La réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire est la réponse normale de l'organisme à une agression. Elle permet de neutraliser l'agent pathogène responsable et de réparer les tissus lésés (53).

Classiquement, la réaction inflammatoire se divise en trois phases plus ou moins intriquées (26, 53) :

- **la phase précoce vasculaire**, caractérisée par une vasodilatation (chaleur et rougeur des téguments atteints), l'augmentation de la perméabilité capillaire responsable d'un œdème et des phénomènes douloureux ;

- **la phase secondaire d'infiltration cellulaire**, caractérisée par un afflux de polynucléaires neutrophiles, de macrophages et de lymphocytes au site de l'inflammation, la phagocytose et la destruction des micro-organismes impliqués, et l'élimination des tissus lésés et des débris cellulaires ;

- **la phase tardive de réparation**, caractérisée par la migration et la prolifération cellulaire, surtout de fibroblastes (cicatrice), la synthèse des constituants de la matrice extra-cellulaire (collagène, protéoglycanes) et la formation de néo-vaisseaux sanguins.

Cette dernière phase peut être remplacée par un phénomène auto-entretenu : **l'inflammation chronique**.

Les mécanismes responsables des réactions inflammatoires sont complexes et sous la dépendance de multiples médiateurs. Parmi ceux-ci, les prostaglandines (PG) interviennent de façon très importante dans les phénomènes vasculaires et douloureux, ainsi que dans l'apparition de la fièvre. Par contre, les phénomènes cellulaires sont sous la dépendance d'autres médiateurs, en particulier les leucotriènes (26).

2.1.2. Biosynthèse des eicosanoïdes

Figure 1

Prostaglandines et leucotriènes sont des eicosanoïdes dérivés des phospholipides membranaires de la cellule. Sous l'action de divers *stimuli* (hormonal, mécanique ou chimique), une phospholipase est activée et libère des acides gras polyéthyléniques insaturés à 20 atomes de carbone, en particulier l'acide arachidonique. Ces acides subissent l'action (110) :

- **soit de la cyclo-oxygénase (COX)**, qui produit des endoperoxydes très instables, qui donneront naissance à leur tour à diverses prostaglandines, dont le type varie d'une cellule à l'autre en fonction de son équipement enzymatique,

- **soit de la lipo-oxygénase**, qui produit des hydroperoxydes, puis les hydroxyacides correspondants.

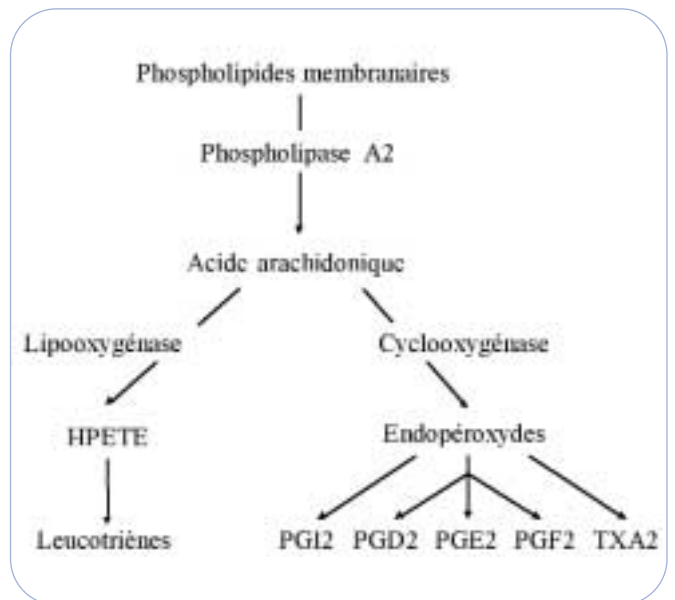
La voie de la lipo-oxygénase conduit à la formation des leucotriènes.

Récemment ont été découverts deux systèmes de cyclo-oxygénases :

- **la COX-1**, enzyme constitutive, présente dans la plupart des tissus qui induit la production de prostaglandines "physiologiques",

- **la COX-2** qui ne s'exprime que dans des conditions pathologiques, notamment au cours de l'inflammation.

La COX-2 inductible est une isoenzyme synthétisée



HEPTE : acide hydroxyperoxyeicosatétraénoïque
LT : leucotriène TX : thromboxane

Figure 1 : synthèse des leucotriènes et des prostaglandines

sous l'influence de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-1. Elle est présente dans de nombreuses cellules activées par des *stimuli* inflammatoires : monocyte, macrophage, synoviocyte, chondrocyte articulaire, fibroblaste dermique, cellule endothéliale, ostéoblaste, cellule mésangiale rénale, cellule épithéliale trachéale. Elle est cependant présente à l'état physiologique, notamment dans le rein et le cerveau. Elle semble en outre impliquée dans les processus d'ovulation, de fertilité et d'implantation de l'œuf fécondé (110).

2.1.3. Activité des eicosanoïdes

Tableau 1

Les eicosanoïdes, à la différence des hormones, n'ont qu'une activité locale et sont rapidement catabolisés, aussi sont-ils appelés médiateurs intercellulaires locaux (53).

Néanmoins, leur distribution ubiquitaire dans l'organisme leur permet d'intervenir dans de nombreux processus physiopathologiques.

Ainsi, les prostaglandines stimulent la phase vasculaire de la réaction inflammatoire, sensibilisent les nocicepteurs, participent à la thermorégulation. Par ailleurs, elles sont impliquées dans la circulation sanguine et l'agrégation plaquettaire, la protection de la muqueuse gastrique, la motricité bronchique et utérine, la perméabilité du canal artériel fœtal, le rétablissement du flux sanguin rénal lorsque celui-ci est compromis (110).

Certaines prostaglandines ont des actions antagonistes, comme le thromboxane A₂, vasoconstricteur et puissant stimulant de l'agrégation plaquettaire, et la prostacycline, vasodilatatrice et anti-agrégante. Un déséquilibre dans leurs synthèses serait en théorie responsable de phénomènes pathologiques.

De même, si certaines prostaglandines ont une activi-

Tableau 1 : Implication des prostaglandines (PG) dans divers processus physiopathologiques. D'après (53).

Fonction physiologique	Méiateur
Contractilité des muscles lisses : - contractilité utérine, lutéolyse - muscles lisses vasculaires - microcirculation cérébrale - contrôle du flux sanguin rénal - motilité des muscles bronchiques - motilité gastrique et intestinale	- PGF2 α , PGE2 - PGE2, PGI2, PGF2 α , TXA2 - PGI2, TXA2, PGE2 - PGE2 - LT, PGE2 - PGE2
Inflammation aiguë ou chronique	PGE2, PGI2, PGD2, LT
Fièvre et action de l'interleukine-1	5- et 12-HETE, PGE2
Réactions immunitaires à médiation cellulaire	PGE2, LT
Agrégation plaquettaire, athérosclérose	TXA2(\uparrow), PGI2(\downarrow)
Contrôle des sécrétions gastriques	PGE2

té pro-inflammatoire (PGE2 à faible dose, PGI2), d'autres (PGE2, PGE1, PGF2) ont des propriétés anti-inflammatoires : ainsi la PGE2 et la PGE1 inhibent le chimiotactisme, l'adhérence des polynucléaires, leur phagocytose et la production des radicaux libres.

Les prostaglandines apparaissent ainsi surtout comme des modulatrices de la réponse inflammatoire.

2.1.4. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

2.1.4.1. Propriétés

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont le chef de file est l'aspirine, forment un groupe chimique hétérogène.

Ils ont pour action de réduire ou de supprimer les conséquences de la réaction inflammatoire sans préjuger de son étiologie ni de son mécanisme.

Les AINS ont en commun certaines propriétés (53) :

- une action anti-inflammatoire, mais aussi antalgique et antipyrétique,
- une activité biologique sur les médiateurs de l'inflammation, notamment en inhibant la synthèse des prostaglandines,
- des effets indésirables communs, au premier rang desquels une toxicité gastro-duodénale plus ou moins importante.

2.1.4.2. Mécanisme d'action

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines est due au blocage de l'activité de la cyclo-oxygénase. Elle est irréversible (aspirine) ou réversible (autres AINS). Elle explique en partie les propriétés des AINS, mais aussi la plupart de leurs effets indésirables (10).

2.1.4.3. Les différents AINS

Une trentaine de substances actives peuvent être prescrites sous différentes formes galéniques. La présence sur le marché de nombreux AINS est justifiée par la susceptibilité individuelle des malades, qui peut rendre nécessaire la prescription successive de plusieurs de ces médicaments pour identifier la substance la plus active et bien tolérée chez un patient donné. La tolérance est en pratique le seul élément du choix (144).

Les nouveaux AINS "anti-COX-2", ou coxibs, ont été développés afin de respecter la production "physiologique" des prostaglandines et de réduire, voire de supprimer, les effets indésirables digestifs des AINS. Certains ont une action anti-COX-2, tout en présentant une légère action "anti-COX-1" : nabumétone (NABUCOX®), méloxicam (MOBIC®), nimésulide (NEXEN®). D'autres sont des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 aux doses thérapeutiques : célécoxib (CELEBREX®), rofécoxib (VIOXX®), parécoxib (DYNASTAT®), également valdécoxib et étoricoxib.

2.1.4.4. Effets indésirables des AINS

Les effets indésirables des AINS sont fréquents, mais sont le plus souvent peu graves et régressent à l'arrêt du traitement.

* Complications digestives

Les effets digestifs sont les effets indésirables les plus fréquents (15 à 25 %) des AINS (71).

Épigastrie, pyrosis, ballonnements abdominaux, flatulences, diarrhées, nausées, vomissements sont les manifestations les plus fréquentes et les moins graves.

Gastrites, ulcérations superficielles ou ulcères gastro-duodénaux sont fréquents (20 % en moyenne après deux mois de traitement) mais sont le plus souvent asymptomatiques. Les ulcères symptomatiques sont plus rares (2 % environ). Enfin, ces ulcères peuvent ne se révéler qu'à l'occasion de complications (perforations, hémorragies digestives : 0,1 %).

Ces complications sont plus fréquentes chez certains patients (cf Tableau 2).

Les complications hépatiques sont rares et se résument le plus souvent à une élévation isolée des transaminases. Cependant, des hépatites cytotoxiques et des décès ont été rapportés.

Tableau 2 : Facteurs de risque de complications gastro-duodénales sous AINS liés au terrain. D'après (110).

Facteurs certains	Facteurs probables	Facteurs possibles
- Age > 65 ans - Antécédents de maladie ulcéreuse - Antécédents d'hémorragie digestive haute - Co-administration de corticoïdes, d'anticoagulants ou d'aspirine	- Sexe féminin (si âge < 75 ans) - Antécédents de symptômes digestifs (dyspepsie) - Tabac - Alcool	- Infection à <i>Helicobacter pylori</i> - Polyarthrite rhumatoïde - Etat nutritionnel déficitaire - Stress psychologique ou physique récent

Plus rarement, il a été observé des stomatites, des ulcérations buccales, des oesophagites, des sigmoïdites et des pancréatites aiguës. Ces accidents digestifs sont plus fréquents avec l'indométacine, les pyrazolés, les salicylés et les anthraniliques.

* Complications cutanéomuqueuses

Les complications cutanéomuqueuses sont les deuxièmes complications par ordre de fréquence (5 à 29 %).

Elles sont variées et non spécifiques, probablement dues à des mécanismes différents (immuno-allergique, toxique ou pharmacologique).

Les troubles mineurs (urticaire, prurit, purpura, éruption maculo-papuleuse et morbilliforme) s'observent surtout avec l'indométacine, les anthraniliques et les propioniques. Des dermatoses bulleuses graves, mais exceptionnelles (syndrome de Lyell, de Stevens-Johnson, érythème polymorphe) peuvent survenir avec la phénylbutazone et les oxicams.

* Complications hématologiques

Les troubles de l'hémostase (surtout aspirine) et les accidents cytotoxiques parfois graves (surtout pyrazolés), touchant une à plusieurs lignées, sont rares.

* Complications rénales (158)

Les accidents rénaux sont rares. Ils ont été récemment décrits. Il s'agit de :

— *désordres électrolytiques* : la rétention sodée est la complication rénale la plus fréquente ; les oedèmes surviennent chez plus de 3 % des patients traités ; l'hyperkaliémie est plus rare (traitement par héparine, antagonistes de l'angiotensine II, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sels de potassium ou diurétiques épargneurs de potassium, diabète, traitement par héparine ou ses dérivés, insuffisance rénale pré-existante),

— *insuffisance rénale* (insuffisance rénale pré-existante, insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique, cirrhose décompensée, traitement par un autre médicament néphrotoxique et déshydratation) : il peut s'agir d'insuffisance rénale fonctionnelle, de néphropathie interstitielle aiguë immuno-allergique, de nécrose papillaire. La toxicité rénale (53) est liée à :
 . une *ischémie* provoquée par la réduction de la synthèse des substances vasodilatatrices (PGE₂, PGI₂),
 . une *diminution de la filtration glomérulaire*.

Les prostaglandines sont impliquées dans le maintien de la fonction rénale lorsque celle-ci est altérée. Les patients présentant un trouble rénal préexistant ont plus de risque de développer une toxicité rénale aux AINS.

* Réactions d'hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité aux AINS se traduisent par des rashes cutanés, des urticaires, des bronchospasmes, et, exceptionnellement, par un oedème de Quincke ou un choc anaphylactique. Des réactions croisées entre différents AINS sont possibles.

* Autres complications

— *Augmentation de la pression artérielle*

Les AINS entraînent une élévation modérée de la tension artérielle (3 à 5 mm de mercure) qui, sur le long terme, a un impact cardiovasculaire. Ainsi, une augmentation de la pression artérielle systolique de seulement 3 mm de mercure peut augmenter le risque d'insuffisance cardiaque de 10 à 20 %, celui d'accident vasculaire cérébral de 15 à 20 % et celui d'angor de 12 % (8, 10, 39). Cette augmentation est en général très modérée chez le sujet normotendu.

Elle est plus importante chez le sujet hypertendu. Les AINS ont tous des effets sur la pression artérielle mais les plus importants sont observés avec le naproxène et l'indométacine. Il a également été montré que l'aspirine à petites doses n'avait pas d'effet sur la pression artérielle. Ceci est capital car de nombreux patients vont recevoir de façon concomitante de l'aspirine à petites doses pour leurs problèmes cardiovasculaires et un AINS. Enfin, chez les patients sous traitement anti-hypertenseur, les AINS vont modifier et atténuer les effets des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des inhibiteurs de l'angiotensine II, des diurétiques et des bêtabloquants mais non pas ceux des antagonistes calciques (40, 117).

— Risque de crise cardiaque chez des sujets prédisposés (58).

— *Grossesse* : la prise d'AINS durant les dernières semaines de la grossesse risque de provoquer une prolongation de la gestation avec retard du travail.

2.1.4.5. Rapport bénéfice-risque

En fonction des données de tolérance principalement, les AINS ont été classés en quatre catégories décrites dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Classification des AINS selon leur rapport bénéfice-risque. D'après Commission de Transparence

Groupe 1	Pyrazolés (Liste I) (Butazolidine)	Indications restreintes
Groupe 2	AINS sur Liste I hors pyrazolés (méloxicam)	Réservé aux affections rhumatologiques sévères, c'est-à-dire chroniques ou invalidantes
Groupe 3	AINS sur Liste II (naproxène)	Indications rhumatologiques et extra-rhumatologiques
Groupe 4	Aspirine, AINS à faible dose	AINS à action antalgique à faible dose et dont la sécurité d'emploi permet une large utilisation

2.2. Arthrose

En bref

L'arthrose est une maladie dégénérative du cartilage. Son diagnostic est essentiellement clinique et sa confirmation radiographique.

C'est la plus fréquente des affections rhumatologiques. Sa prévalence serait de l'ordre de 17 %.

Les sites articulaires les plus touchés sont le genou, puis la hanche et enfin les doigts.

L'âge est le facteur de risque prédictif le plus puissant, ainsi que le sexe (les femmes sont plus touchées). Autres facteurs : l'inactivité, le type d'activité professionnelle. Elle est la principale cause de morbidité dans tous les pays développés.

L'arthrose est constituée d'une douleur mécanique, associée d'une part à une raideur et à une déformation articulaire à un stade tardif, et d'autre part, parfois, à un épanchement articulaire.

Le traitement de l'arthrose nécessite une prise en charge globale, médicamenteuse, physique et chirurgicale.

2.2.1. Définition

L'arthrose est une maladie du cartilage. Sa définition est anatomique. Elle associe (9) :

- une chondrolyse,
- une condensation de l'os sous-chondral,
- une ostéophytose.

Son diagnostic est essentiellement clinique dans la plupart des cas (douleur et raideur articulaire). Sa confirmation repose sur la radiographie standard (9), qui objective des lésions radiologiques articulaires particulières :

- le pincement de l'interligne articulaire, reflet de la dégradation du cartilage,
- l'ostéophytose marginale, la condensation osseuse et les géodes sous-chondrales.

Pendant longtemps, la destruction du cartilage a été considérée comme un phénomène passif lié à la perte de l'élasticité de l'articulation et aux forces de frottement s'y exerçant. Cette théorie purement mécanique est actuellement remise en cause. En effet, au cours de la dégradation, le cartilage n'est pas inerte et l'arthrose doit être considérée comme un processus dynamique (9).

D'autres auteurs considèrent même que l'arthrose n'est pas une maladie univoque mais correspond à un groupe d'affections dégénératives articulaires formant un véritable syndrome qui serait l'aboutissement ultime de diverses maladies touchant l'articulation (110).

2.2.2. Épidémiologie

L'épidémiologie de l'arthrose reste mal connue. Des notions complexes sont à prendre en compte. La définition retenue pour l'arthrose n'est pas forcément la même pour tous les auteurs, ce qui rend le petit nombre d'études menées difficilement comparables. En particulier, les pincements de l'interligne articulaire observés en imagerie ne s'accompagnent pas nécessairement de symptômes cliniques. Inversement, des patients peuvent souffrir d'une articulation où les lésions radiologiques sont peu importantes.

2.2.2.1. Prévalence

Tableau 4.

L'arthrose est la plus fréquente des affections rhumatologiques.

La prévalence de l'arthrose serait de l'ordre de 17 % en population générale française (articulations périphériques 11, 2 %, rachis 5,75 %) (1). Elle augmente très nettement avec l'âge : dans les tranches d'âge les plus élevées, elle atteint 85 % (110). Il semble qu'environ 70 % des arthroses surviennent après l'âge de 50 ans. Sa prévalence générale pour une seule localisation est de plus de 50 % chez l'adulte (dépistée par un examen radiologique systématique).

Tableau 4 : Evolution de la prévalence de l'arthrose dans la population générale en fonction de l'âge d'après (9).

Âge de la population générale	% de sujets atteints d'arthrose
< 45 ans	3 %
> 65 ans	65 %
> 80 ans	80 %

Selon le panel Thalès (2), 4,1 millions de personnes ont consulté au moins 1 fois un médecin généraliste pour arthrose en 2001. L'âge moyen des patients arthrosiques vus en médecine générale est de 64 ans ; 86% des patients sont âgés de plus de 50 ans.

L'homme et la femme sont souvent affectés de manière égale par l'arthrose jusqu'à la cinquantaine (c'est-à-dire l'âge de la ménopause), puis la fréquence augmente beaucoup plus chez la femme. Elle touche 64 % de femmes, toutes localisations confondues (2). Dans la population des consultants de 55 à 64 ans des Centres d'Examens de Santé, la prévalence de la douleur arthrosique est : pour la gonarthrose, de 47,1% chez les hommes et 33,7 % chez les femmes ; pour l'arthrose des mains, de 45,7 % chez les hommes et 20,8 % chez les femmes ; pour la coxarthrose, de 34,7 % chez les hommes et 21,9 % chez les femmes. L'arthrose est un facteur électif d'orientation vers la thérapie thermique (25).

Remarques

-Si la dégénérescence du cartilage s'aggrave avec le temps, l'arthrose ne doit pas être considérée comme un mécanisme normal du vieillissement.

- En 2010, dans les pays développés, le tiers de la population aura plus de 60 ans ("papy-boom") et sera exposé à la maladie arthrosique (9).

2.2.2.2. Incidence

L'incidence de l'arthrose est de 2,1 % pour les hommes de 49 à 59 ans et de 1,9 % pour les femmes de 44 à 59 ans (24).

2.2.2.3. Localisations

Les sites articulaires les plus touchés sont le genou, puis la hanche et enfin les doigts (9). Certaines articulations sont généralement épargnées (en-dehors de traumatismes) comme la cheville, le poignet ou le coude (110).

En France, la répartition des localisations pour les patients traités pour arthrose en médecine générale en 2001 était la suivante (2) :

localisations	nombre	%
Polyarthrose	1 808 000	44 %
Rachis	1 021 000	25 %
Gonarthrose	635 000	15 %
Coxarthrose	217 000	5 %
Arthrose digitale	153 000	4 %
Autres	266 000	6 %
Total	4 100 000	100 %

L'arthrose touche plus fréquemment les femmes que les hommes, surtout en ce qui concerne l'arthrose digitale et la polyarthrose.

localisations	Âge moyen	% de femme
Polyarthrose	69 ans	70 %
Rachis	58 ans	61 %
Gonarthrose	63 ans	58 %
Coxarthrose	67 ans	53 %
Arthrose digitale	63 ans	74 %
Autres	59 ans	56 %
Total	64 ans	54 %

Il existe des variations de fréquence et de localisation selon les pays et les races : ainsi, l'arthrose des genoux (gonarthrose) est plus fréquente chez les noires américaines ou les jamaïcaines que chez les blanches, alors que la coxarthrose est plus rare en Jamaïque, en Afrique du Sud, au Nigéria ou au Libéria qu'en Europe (60).

2.2.2.4. Facteurs de risque (128, 133, 149)

* Âge

L'âge est le facteur de risque prédictif le plus puissant de l'arthrose quelle que soit sa localisation (133). La progression est arithmétique jusqu'à 50-55 ans, puis elle devient géométrique, surtout chez la femme en ce qui concerne les doigts. A partir de 55 ans, plusieurs facteurs interviennent, en particulier des modifications anatomiques et biochimiques du cartilage (41).

* Arthrose du genou

Une étude française récente (111) a identifié les facteurs de risque de l'arthrose du genou à travers une analyse multivariée permettant d'éliminer les facteurs de confusion, sur un échantillon de 300 patients avec arthrose du genou définie selon les critères de l'ACR (âge moyen 66 ans \pm 10 ans, 64 % femmes) appariés par âge et sexe avec 300 patients témoins.

Les facteurs de risque significatifs étaient :

- le surpoids (RR = 3,60 ; IC95 % 2,12-6,10 ; $p < 0,001$),
- l'obésité (RR = 7,53 ; IC95 % 4,04-14,01 ; $p < 0,001$),
- la pratique sportive (RR = 2,76 ; IC95 % 1,44-5,29 ; $p = 0,002$),
- les antécédents familiaux d'arthrose (RR = 3,24 ; IC95 % 2,08-5,04),
- la chondrocalcinose (RR = 2,75 ; IC95 % 1,32-5,71, $p = 0,007$),
- l'hyperostose ankylosante (RR = 10,06 ; IC95 % 3,48-29,05, $p < 0,001$),
- le tabac à plus de 20 paquets/an (RR = 0,36 ; IC95 % 0,17-0,75, $p = 0,006$),
- l'arthrose de la main (IC95 % 1,19-3,20, $p = 0,008$),
- la fracture articulaire du genou (RR = 6,45 ; IC95 % 1,11-37,43 ; $p = 0,038$),
- la contusion ou entorse du genou (RR = 2,02 ; IC95 % 1,20-3,39 ; $p = 0,008$).

* Arthrose de la main

Une étude clinique et épidémiologique française (68) portant sur 500 arthroses de la main sélectionnées dans un Centre d'Examens de Santé montre une association significative entre ménopause et mode évolutif de la rhizarthrose (corrélation entre date moyenne de castration et début des douleurs 48,1 ans *versus* 53,3 ans ; $p < 0,05$). Une hormonothérapie substitutive semble différer de manière significative la survenue des douleurs de rhizarthrose ou arthrose de la racine du pouce (49,5 ans contre 53,3 ans, $p < 0,01$). Deux profils se dégagent de cette étude : une forme masculine bénigne indolore et une forme féminine douloureuse survenant en post-ménopause associée à un contexte polyarthrosique et à un syndrome du canal carpien.

* Facteurs de risque liés à l'activité sportive

Il existe un risque accru d'arthrose au niveau des articulations beaucoup trop utilisées chez les sportifs de haut niveau. La fréquence des traumatismes chez ces sportifs augmente l'incidence de l'arthrose (100, 127).

* Facteurs de risque liés à l'inactivité

L'inactivité physique associée à l'arthrose peut avoir des conséquences graves sur la santé : perte fonctionnelle, perte de l'indépendance, risque accru de maladie cardiovasculaire, diminution de la qualité de vie et invalidité évitable.

Les autorités de santé publique américaine ainsi que 90 associations et sociétés savantes ont rédigé un plan d'action national décrivant des programmes destinés à prévenir la survenue et la progression de l'arthrose. L'une des stratégies recommandées est la réduction de l'inactivité physique, qui touche davantage la population adulte arthrosique que la population adulte sans arthrose (respectivement 34,8 % *versus* 27,7 %) (3, 115, 154).

La Société Américaine de Gériatrie (AGS) a identifié l'obésité, la faiblesse musculaire et l'inactivité physique comme des facteurs de risque modifiables de l'arthrose, et émis des recommandations sur l'activité physique chez le sujet âgé arthrosique. Les essais contrôlés, randomisés démontrent clairement qu'un exercice physique régulier d'intensité modérée n'aggrave pas la douleur et n'accélère pas le processus pathologique de l'arthrose. Les programmes d'exercice, qui doivent être adaptés à chaque individu, ont pour objectif de contrôler la douleur, d'accroître la flexibilité et d'améliorer la force et l'endurance musculaires (4).

En France, la Direction Générale de la Santé propose, dans la loi d'orientation de santé publique, de promouvoir une hygiène de vie associant apport vitaminique, correction du surpoids, activité physique modérée et renforcement musculaire afin de réduire le risque d'arthrose, la fréquence des limitations fonctionnelles et les incapacités (1).

* Facteurs de risque liés à l'activité professionnelle

De nombreuses études montrent que des contraintes articulaires liées à certains types de travail peuvent être la cause d'une arthrose (position accroupie ou à genoux, longue marche, manutention d'objets lourds pour l'arthrose du genou (38), gestes répétés des doigts chez les secrétaires et les ouvriers du textile pour l'arthrose digitale (68), contraintes posturales, contraintes articulaires et manutention manuelle de charges chez les salariés du secteur de la construction (5), travail manuel (72).

Pour la Direction Générale de la Santé, les conditions de travail pathogènes pourraient expliquer 15 à 30 % du risque d'arthrose chez les travailleurs concernés ; la réduction des risques d'arthrose liés aux conditions de travail fait partie des objectifs identifiés dans la loi d'orientation de santé publique (1).

* Conclusion

Les facteurs de risque sont imparfaitement identifiés, hormis l'âge et le sexe.

Ceux qui ont été proposés par les différents auteurs sont les suivants : l'ethnie (caucasienne), l'hérédité, l'obésité, certaines maladies métaboliques, la chute du taux d'oestrogènes à la ménopause, les traumatismes et microtraumatismes répétés, les anomalies architecturales congénitales ou acquises, certaines professions comme les manutentionnaires, les travailleurs manuels ou les agriculteurs (9, 110).

2.2.2.5. Comorbidité

Compte tenu de l'âge des patients, plusieurs pathologies chroniques sont fréquemment associées à l'arthrose. Les comorbidités les plus fréquentes sont l'hypertension artérielle (45 %), l'hyperlipidémie (30 %), l'anxiété et la dépression (27 %) (2). Le risque d'interactions médicamenteuses chez ces patients doit être pris en compte.

Comorbidités chroniques	Fréquence
Hypertension artérielle	45 %
Hyperlipidémie	30 %
Anxiété-Dépression	27 %
Diabète type 2	8 %
Ostéoporose	7 %
Migraine	6 %
Asthme	5 %
Hypertrophie bénigne de la prostate	4 %
Insuffisance cardiaque	2 %

2.2.2.6. Mortalité

L'arthrose n'est pas une cause initiale de décès mais certains facteurs associés à l'arthrose (obésité...) peuvent contribuer à augmenter la mortalité (1).

2.2.3. Retentissement socio-économique

L'arthrose est la principale cause de morbidité dans tous les pays développés. Elle peut induire un handicap majeur chez les sujets âgés, notamment dans ses localisations à la hanche et au genou : plusieurs dizaines de milliers de prothèses sont ainsi implantées en France chaque année.

Les conséquences de cette affection articulaire sont multiples et leurs évaluations délicates. Non seulement elle engendre des coûts de prise en charge de la maladie, mais elle entrave la qualité de vie. Ce dernier paramètre est difficile à quantifier mais ne doit surtout pas être négligé lors de l'évaluation de l'arthrose. Pour apprécier le retentissement économique, il faut prendre en compte les coûts directs et indirects (tableau 5).

En 1998, le coût global de l'arthrose en France aurait été de l'ordre de 9 à 12 milliards de francs, répartis en :

- coûts directs : 7,3 à 9,1 milliards de francs,
- coûts indirects : 2 à 3 milliards de francs (86).

Tableau 5 : Critères de l'évaluation du coût global de l'arthrose. D'après (9).

Coûts directs	Coûts indirects
Consultations	Arrêts de travail
Traitements	Perte d'emploi, invalidité
Hospitalisations	Accidents du travail
Soins paramédicaux	Retraite anticipée
Examens complémentaires	Production perdue
Adaptations du domicile	—

Le vieillissement de la population ne fera qu'alourdir ce bilan au fil des années. Ceci explique le développement de la recherche de nouvelles thérapeutiques anti-arthrosiques et la volonté de nombreuses firmes pharmaceutiques de se positionner dans ce secteur d'avenir.

2.2.4. Physiopathologie

Les connaissances étiologiques et physiopathologiques concernant l'arthrose restent incomplètes à l'heure actuelle.

2.2.4.1. Le cartilage normal

Le cartilage est doué de propriétés mécaniques fondamentales. Il est résistant, élastique et lubrifié. Ces propriétés lui permettent de supporter des charges compressives et de favoriser le glissement des épiphyses osseuses articulaires avec un coefficient de friction extrêmement bas.

Le cartilage articulaire est un tissu conjonctif formé d'une matrice extra-cellulaire et de chondrocytes, cellules cartilagineuses peu nombreuses et dispersées dans la matrice. Il n'est ni innervé, ni vascularisé, ni lié au système lymphatique (9).

La matrice cartilagineuse est composée de fibrilles de collagène de type II formant un réseau de mailles. Celles-ci englobent les protéoglycanes, substances actives particulièrement hydrophiles. L'eau est ainsi le composant principal de la matrice. Elle permet la résistance aux forces de pression et confère au cartilage ses propriétés élastiques.

Les chondrocytes ont longtemps été considérés comme inertes. En fait, ils présentent une intense activité métabolique permettant la synthèse de la matrice et la production des enzymes régulant celle-ci, notamment des protéases acides et des métalloprotéases.

2.2.4.2. Le cartilage arthrosique

En cas d'arthrose, les premières modifications du cartilage portent sur la matrice : le réseau de collagène se désorganise et la teneur en protéoglycanes diminue. Puis le renouvellement des éléments matriciels s'accélère et le "turn-over" se fait au détriment de la synthèse, notamment sous l'action de cytokines. Le stade irréversible de la maladie est atteint lorsque les fibrilles de collagène sont dégradées (9).

La dégradation du cartilage résulte ainsi d'un déséquilibre de la balance entre synthèse et destruction de la matrice. Les agents cataboliques identifiés sont en particulier des enzymes (métalloprotéases, dont la stromélysine et des collagénases, protéases acides...) et des cytokines (interleukine 1 ou IL1, *Tumor Necrosis Factor* ou TNF α) (65). Les chondrocytes participent largement au processus (9).

Le chondrocyte activé sécrète aussi des prostaglandines qui vont altérer les protéoglycanes, ainsi que des radicaux libres qui vont favoriser la dépolymérisation des protéoglycanes, continuer la fragmentation du collagène et favoriser à leur tour la libération des prostaglandines (113).

Le monoxyde d'azote (NO) - radical libre - potentialise la production des prostaglandines E2 qui favorisent l'apoptose chondrocytaire et participent à la dégradation de la matrice (9).

2.2.4.3. La synoviale dans l'arthrose

Si le cartilage est le principal siège de l'activité arthrosique, les autres éléments de l'articulation sont également touchés par la maladie, et pourraient aussi jouer un rôle actif dans la destruction cartilagineuse.

La synoviale est le siège d'une inflammation de degré variable, généralement modérée et non comparable à celle observée dans les rhumatismes inflammatoires telle que la polyarthrite rhumatoïde.

Une synovite peut cependant être décelée cliniquement dans certains cas (9). Elle serait secondaire au relargage dans l'articulation de fragments de cartilage ou de cytokines.

La synoviale libère à son tour des enzymes protéolytiques et des cytokines agissant sur le cartilage : un véritable "cercle auto-entretenu" s'installe.

2.2.4.4. L'os sous-chondral

L'os sous-chondral qui n'est plus protégé par son revêtement cartilagineux réagit à deux niveaux :

- dans les zones d'appui, il présente une ostéosclérose et des géodes sous-chondrales,
- dans les zones de non pression, à la périphérie, il développe des ostéophytes qui prolifèrent en détruisant le cartilage de voisinage et contribuent à élargir la zone atteinte.

2.2.5. Symptomatologie clinique

L'arthrose est un syndrome anatomo-clinique constitué d'une douleur mécanique, associée d'une part à une raideur et à une déformation articulaire à un stade tardif, et d'autre part, parfois, à un épanchement articulaire (110).

Les symptômes de l'arthrose sont le plus souvent progressifs. Une gêne se manifeste d'abord puis apparaît la douleur.

La douleur est le maître symptôme de cette affection. La douleur arthrosique est mécanique : elle apparaît à l'effort, à l'appui. Elle cède au repos et ne réveille pas le patient la nuit.

Cependant, la maladie se manifeste par des poussées congestives successives apparaissant sur un fond d'évolution chronique. Lors des poussées, une gêne nocturne et un court dérouillage matinal peuvent être présents.

Il n'existe pas de manifestation viscérale associée et l'état général est conservé. La limitation des amplitudes articulaires est progressive.

Le stade ultime est représenté par la perte de la fonction et le handicap.

Les signes cliniques varient en fonction de la nature de l'articulation atteinte (9).

Les marqueurs biologiques de l'arthrose ne sont pas d'utilisation courante et sont réservés aux essais cliniques et aux travaux de recherche (110).

2.2.6. Évaluation de l'arthrose

Les critères d'évaluation de l'arthrose sont résumés dans le tableau 6 ci-après.

L'objectif des nouveaux traitements de l'arthrose devrait être de permettre une amélioration d'un ou de plusieurs de ces critères, qui sont utilisés lors des essais cliniques.

Tableau 6 : Critères d'évaluation de l'arthrose d'après (9).

Evaluation des symptômes dans l'arthrose	
Symptômes	Douleur Fonction Performances et activités Réveils nocturnes Dérouillage matinal Nombre de poussées congestives
Examen clinique	Mobilité articulaire Tuméfaction articulaire Etat de la musculature
Retentissement global de l'arthrose (qualité de vie)	Impotence fonctionnelle Conséquences sociales Retentissement professionnel Retentissement psycho-affectif
Consommation d'antalgiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens	—

2.2.6.1. Evaluation de la douleur

* L'échelle visuelle analogique (EVA) horizontale, graduée de 0 à 100 mm est un outil fiable, d'utilisation simple et reproductible pour quantifier la douleur. Les questions posées portent habituellement sur les douleurs survenues au cours des 48 dernières heures. L'aspect qualitatif est aussi important à préciser. L'EVA peut ainsi mesurer la douleur à la marche (genou, hanche), ou la douleur lors de l'utilisation de l'articulation à évaluer (doigt), ou la douleur au repos (9).

* La consommation d'antalgiques et/ou d'anti-inflammatoires par le patient est un moyen d'objectiver indirectement la douleur ressentie par le patient (110).

2.2.6.2. Evaluation de la fonction

Des indices fonctionnels synthétiques ont été validés. Pour les membres inférieurs, l'indice WOMAC (*Western Ontario and MacMaster university osteoarthritis index*) et l'indice fonctionnel de Lequesne sont largement utilisés.

Pour la main, l'indice de Dreiser peut être utilisé. Ces indices consistent en une petite série de questions précotées, dont la somme constitue l'indice proprement dit. Certaines questions évaluent aussi la douleur ressentie lors de certains mouvements ou au repos (9).

2.2.6.3. Evaluation de la qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie, qui prend en compte les dimensions fonctionnelles, sociales et psycho-affectives de la maladie, est particulièrement adaptée au cadre des affections rhumatologiques chroniques et invalidantes (9).

Il n'existe pas d'indice de qualité de vie spécifique et validé dans l'arthrose.

Des échelles généralistes ont été utilisées : HAQ (*Health Assessment Questionnaire*), NHP (*Nottingham Health Profile*), SIP (*Sickness Impact Profile*).

Une échelle spécifique des affections rhumatologiques

a été développée : l'AIMS (*Arthritis Impact Measurement Scale*), dont la version française EMIR (échelle de mesure de l'impact de la polyarthrite rhumatoïde) est désormais validée (110).

Remarque : l'évaluation radiologique de l'arthrose (évolution de la mesure du pincement articulaire) trouve son utilité dans l'évaluation de médicaments à visée chondroprotectrice ("traitements de fond").

2.2.7. Stratégies thérapeutiques dans l'arthrose

Le traitement de l'arthrose nécessite une prise en charge globale (Tableau 7).

2.2.7.1. Traitements généraux

Ces traitements ont une action symptomatique et sont capables d'agir sur la douleur et la gêne fonctionnelle (9).

Aucune substance active n'a fait à ce jour la démonstration d'une réelle activité chondroprotectrice (110).

* Traitements symptomatiques à action immédiate

Les antalgiques périphériques sont utilisés à la demande, souvent au long cours, à doses plus élevées au moment des poussées. Il est habituel de recourir aux antalgiques de niveau 1 à base de paracétamol, ou, si cela s'avère insuffisant, à des AINS à faible dose ou à des substances actives de niveau 2.

Les AINS à haute dose sont indiqués dans le traitement ponctuel des poussées douloureuses et inflammatoires.

Les règles de prescription retenues jusqu'à l'arrivée des inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase 2 étaient (9) :

- une utilisation sur des périodes courtes (une dizaine de jours en général) et arrêt en cas d'inefficacité ;
- le respect des contre-indications, en particulier d'ordre digestif,
- la co-prescription d'un protecteur gastrique chez les sujets âgés de plus de 65 ans et en cas d'antécédent de pathologie gastroduodénale,

Tableau 7 : Les différentes prises en charge globale de l'arthrose d'après (9).

Les traitements de l'arthrose	
Traitements généraux - action symptomatique immédiate - action symptomatique différée	- Antalgiques, AINS. - Anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente (AASAL).
Traitements locaux	- Injections cortisoniques intra-articulaires - Acide hyaluronique - Lavage articulaire - Synoviorthèses
Traitements physiques	- Kinésithérapie - Orthèses
Traitements chirurgicaux	- Ostéotomie - Prothèses

— la prescription à dose efficace et une adaptation du nombre de prise à ceux des symptômes.

Les coxibs permettront peut-être d'envisager des traitements par AINS sur de plus longues périodes si leur tolérance se confirme à long terme. Cependant, la question de l'intérêt de leur administration en-dehors des poussées inflammatoires reste discuté (86).

En effet, la question majeure de l'action au long cours (bénéfique, délétère ou neutre ?) des AINS sur le cartilage n'est pas élucidée. Aucune preuve n'existe d'une toxicité des AINS administrés par voie générale sur le cartilage (hormis peut-être l'indométacine), ni d'une quelconque activité chondroprotectrice (110).

Seule une étude a réussi à démontrer la supériorité des coxibs sur le paracétamol dans le traitement de la douleur arthrosique (61). Des essais à plus grande échelle sont nécessaires pour confirmer cette supériorité.

* Traitements anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente (AASAL)

Les traitements d'action lente de la maladie proposés sont la diacérhéine (ART 50[®], ZONDAR[®]) et la chondroïtine sulfate (CHONDROSULF[®], STRUCTUM[®]) en tant que traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles de l'arthrose, les insaponifiables d'avocat et de soja (PIASCLÉDINE[®]) et l'oxacéprol (JONCTUM[®]) en tant que traitement d'appoint des douleurs arthrosiques (9).

Ils agissent au bout de quelques semaines et ont une action rémanente à l'arrêt (pendant quelques semaines voire 2 à 3 mois). Ils sont utilisés par périodes de 6 mois, qui peuvent être prolongées ou renouvelées.

2.2.7.2. Traitements locaux

* Les infiltrations intra-articulaires de corticoïdes

Toute articulation restant inflammatoire et active doit faire l'objet d'un traitement local. L'infiltration de corticoïdes est réalisée en première intention, en utilisant de préférence des corticoïdes retards, en particulier pour les grosses articulations.

* Les synoviorthèses

Les synoviorthèses consistent à réaliser une destruction de la membrane synoviale par un procédé radioactif (YTRIUM[®], ERBIUM[®] selon la taille des articulations). Elles sont utilisées lorsqu'une articulation reste inflammatoire ou que l'inflammation récidive rapidement après infiltration corticoïde. Certains utilisent l'acide osmique. Le recours à ces techniques est contesté.

2.2.7.3. Traitements physiques

La réalisation d'attelles posturales vise à limiter les déformations, en particulier au niveau des mains. Elles sont portées surtout la nuit. Une rééducation des patients est possible grâce à une kinésithérapie active et assistée.

2.2.7.4. Traitements chirurgicaux

Les prothèses articulaires permettent la conservation de la fonction articulaire. Elles sont très utilisées pour la hanche et pour le genou.

Remarque : voir aussi les recommandations de l'ACR (*American College of Rheumatology*) et de l'APS (*American Pain Society*).

2.3. Polyarthrite rhumatoïde

En bref

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune caractérisée par un rhumatisme inflammatoire chronique, évoluant par poussées, susceptible d'entraîner des déformations et des destructions articulaires et osseuses. Elle relève à la fois de facteurs psychologiques, hormonaux, environnementaux et génétiques.

C'est la plus fréquente des maladies articulaires inflammatoires de l'adulte. Elle se rencontre surtout entre 40 et 60 ans et augmente avec l'âge.

Elle entraîne un handicap invalidant et une réduction de l'espérance de vie, secondaire à la survenue d'événements thrombo-emboliques.

Son traitement a pour objectif de conserver la fonction articulaire, d'éviter si possible les déformations, et surtout de maintenir l'autonomie fonctionnelle et l'insertion socio-professionnelle du patient. La prise en charge du patient doit être globale et multidisciplinaire.

2.3.1. Définition

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie de système chronique et d'étiologie inconnue.

Bien que pouvant présenter une grande variété de manifestations systémiques, la caractéristique principale de la polyarthrite rhumatoïde est une arthrite inflammatoire persistante et siègeant en général au niveau des articulations périphériques, et de façon symétrique (102).

La polyarthrite rhumatoïde se présente ainsi sous la forme d'un rhumatisme inflammatoire chronique, évoluant par poussées, susceptible d'entraîner des déformations et des destructions articulaires et osseuses (134). Elle est classiquement intégrée dans le groupe des connectivites et des maladies auto-immunes.

La polyarthrite rhumatoïde débute par un processus inflammatoire d'origine immunologique et auto-entretenu, touchant l'ensemble des tissus conjonctifs, avec une prédominance pour la synoviale (110). Après quelques années apparaît un tissu de granulation synovial (le pannus), qui envahit peu à peu l'articulation. Elle présente alors les caractéristiques d'une affection maligne proliférante localisée (28).

C'est aussi une affection systémique, entraînant des manifestations extra-articulaires parfois graves pouvant compromettre le pronostic vital (136).

Il s'agit d'une maladie très hétérogène. Si certaines polyarthrites rhumatoïdes s'avèrent très bénignes, d'autres au contraire sont d'une agressivité redoutable et résistent aux divers traitements. La plupart des malades présentent un stade intermédiaire de la maladie.

2.3.2. Épidémiologie

2.3.2.1. Prévalence et incidence

La polyarthrite rhumatoïde est la plus fréquente des maladies articulaires inflammatoires de l'adulte. Elle est présente et diagnostiquée dans tous les pays du monde (102, 110).

Sa prévalence est estimée, en France, à 0,3 % et son incidence annuelle à 90 cas par million. Le pic d'incidence se situe entre 25 et 55 ans.

Elle peut apparaître à n'importe quel âge, mais elle se rencontre surtout entre 40 et 60 ans et augmente avec l'âge (135). Entre 40 et 60 ans, la prédominance féminine est très marquée : 4 femmes pour 1 homme. Cette différence de sexe s'atténue progressivement au-delà de 70 ans (135, 136).

L'incidence de la polyarthrite rhumatoïde serait de l'ordre de 0,08 pour mille (31). En 1997, l'incidence de la polyarthrite rhumatoïde évolutive grave (reconnue comme affection de longue durée) était de 18,09 pour 100 000 personnes protégées par le régime général des travailleurs salariés (7).

2.3.2.2. Un sérieux problème de santé publique

Selon l'Association Française des Polyarthritiques, la polyarthrite rhumatoïde concerne entre 0,1 et 2,1 % des causes médicales de handicap, pour les malades pris en charge dans les différentes structures d'accueil (6).

Les conséquences de la polyarthrite rhumatoïde sont d'une part un handicap responsable de la désinsertion croissante des patients et d'autre part une réduction de l'espérance de vie estimée à 10 ans, secondaire à la survenue d'événements thrombo-emboliques.

Plus de la moitié des malades atteints sont obligés d'arrêter leur activité professionnelle moins de cinq ans après le début de la maladie. Dans 10 % des cas, elle provoque une invalidité grave en moins de deux ans. De plus, elle peut altérer profondément la qualité de vie et entraîne souvent de grandes difficultés familiales (136). Elle est responsable d'une augmentation de la mortalité - multipliée par 2,26 - par rapport à la population témoin du même âge. Elle réduit en moyenne la durée de vie de certains patients atteints de forme grave de 5 à 10 ans (136).

2.3.2.3. Facteurs de risque

Comme beaucoup de maladies auto-immunes, la polyarthrite rhumatoïde est une maladie polyfactorielle, relevant de facteurs psychologiques, hormonaux, environnementaux, génétiques (gènes HLA DRB1*04 et DRB1*01), immunologiques. Le ou les antigènes déclenchant la maladie sont inconnus. Sont régulièrement évoqués : le collagène II, le facteur rhumatoïde, des agents infectieux, les protéines du choc thermique (136).

2.3.3. Physiopathologie

Lors de polyarthrite rhumatoïde, l'atteinte de la membrane synoviale réalise une synovite qui aboutit à des lésions du cartilage, des os et des tendons. Ces lésions sont irréversibles, d'où l'importance d'agir tôt dans le cours de la maladie.

La **synovite rhumatoïde** résulte de plusieurs mécanismes complexes, imparfaitement élucidés. Les lymphocytes T CD4, activés par un antigène endogène ou exogène inconnu, proliféreraient, entraînant l'infiltration de la synoviale par des leucocytes (macrophages, fibroblastes), la production de cytokines et la stimulation des lymphocytes B. Ceux-ci élaborent alors des auto-anticorps, à l'origine de complexes immuns qui majorent les réactions inflammatoires (28).

Les **cytokines** jouent un rôle majeur dans l'immunopathologie. En effet, la polyarthrite rhumatoïde est caractérisée par un déséquilibre entre :

- les cytokines pro-inflammatoires (interleukine-1 et 6, Tumor Necrosis Factor α), sécrétés par les synovocytes et les macrophages,
- et les cytokines anti-inflammatoires (interleukine-4, -10, -13).

L'interleukine-1 et le TNF α induisent la libération de métalloprotéases (collagénase, stromélysine) et de prostaglandines (PGE2). Il en résulte la destruction du tissu cartilagineux, la résorption osseuse et la prolifération chronique des synovocytes. De plus, ces cytokines ont des effets systémiques, qui expliqueraient, au moins en partie, les manifestations extracellulaires de la polyarthrite rhumatoïde (136).

2.3.4. Symptomatologie clinique

La polyarthrite rhumatoïde se caractérise principalement par des douleurs, un gonflement et une raideur des articulations des extrémités distales des membres. L'atteinte est le plus généralement symétrique. Les douleurs articulaires sont aggravées par le mouvement et réveillent typiquement le patient dans la deuxième partie de la nuit. Le réveil s'accompagne de raideur matinale d'une durée minimale d'une heure. Les manifestations cliniques dépendent de la localisation des articulations touchées (102).

Certains patients, surtout lors des poussées inflammatoires, présentent des signes généraux tels qu'asthénie, anorexie, perte de poids et fièvre.

Les manifestations extra-articulaires sont variées, mais toutes ne sont pas retrouvées chez tous les patients. Il s'agit de nodules rhumatoïdes (tuméfactions sous-cutanées), d'adénopathies et de splénomégalie, d'un syndrome sec, de vascularite rhumatoïde, de manifestations pleuro-pulmonaires (pleurésie exsudative, fibrose pulmonaire interstitielle diffuse, nodules rhumatoïdes pulmonaires), de péricardite rhumatoïde, d'affections neurologiques et d'atteintes oculaires (110).

En fonction du stade évolutif de la maladie et de l'association ou non des différents éléments précédemment cités, il peut être distingué 3 types de polyarthrite rhumatoïde : "la polyarthrite rhumatoïde au début", "la polyarthrite rhumatoïde à la phase d'état" et "la polyarthrite rhumatoïde au stade séquellaire".

Il n'existe aucun test biologique spécifique de la polyarthrite rhumatoïde. Mais les facteurs rhumatoïdes, qui sont des auto-anticorps réagissant avec les IgG, sont détectés chez plus des trois quarts des adultes atteints de la maladie.

L'intérêt de la radiographie n'est pas d'établir le diagnostic, mais d'orienter le traitement médicamenteux ou chirurgical en fonction de l'étendue de la destruction cartilagineuse et de l'érosion osseuse.

2.3.5. Évaluation de la polyarthrite rhumatoïde

2.3.5.1. Mesure des symptômes cliniques

* **La conférence de consensus OMERACT** (*Outcome Measurement in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials*) de 1992 a permis de recenser les paramètres les plus pertinents pour apprécier l'activité clinique de la polyarthrite rhumatoïde (cf tableau 8 ci-après).

Tableau 8 : Conférence de consensus OMERACT. Intérêt des méthodes de mesure de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde. (Moyenne des scores – de 0 pour inutile à 10 pour indispensable) – d'après (136).

Mesure	Intérêt
Nombre de synovites	9,1
Impact fonctionnel	9,0
Douleur	8,6
Nombre d'articulations douloureuses	8,2
Évaluation radiographique	8,1
Appréciation globale par le patient	8,0
Protéines de l'inflammation	7,3
Appréciation globale par le médecin	4,3
Impact psycho-social	3,3
Préférence du patient	2,9
Force de préhension	2,0
Manifestations extra-articulaires	2,0
Analyse du tissu synovial	1,2
Déroutillage matinal	0,7

* **Des indices et des échelles spécifiques peuvent être utilisés :**

– *l'indice articulaire de Ritchie* qui prend en compte le nombre d'articulations douloureuses à la pression (coté sur 28 articulations) et le nombre d'articulations enflées,

– *l'échelle visuelle analogique* (EVA) horizontale de 100 mm, comprenant des questions sur le type et le moment de la sensation douloureuse, permettant l'évaluation de la douleur et l'appréciation globale par le patient et par le médecin (cf annexes),

– *l'échelle de Likert* en cinq classes (activité nulle, minime, modérée, importante, très importante) permettant l'évaluation de la douleur et l'appréciation globale par le patient et par le médecin (cf annexes),

– *la vitesse de sédimentation globulaire, protéine-C réactive* permettant la mesure biologique de l'inflammation,

– *des indices fonctionnels* : classification fonctionnelle de Steinbrocker (ARA I, II, III) et indice de Lee.

– *des indices de qualité de vie* : généraux (HAQ, NHP, SIP) et spécifiques (AIMS ou EMIR).

2.3.5.2. Évaluation radiographique

Les deux paramètres suivis radiologiquement sont le pincement de l'interligne articulaire et les érosions osseuses. Les résultats peuvent être synthétisés par l'indice radiologique de Steinbrocker, l'indice de Larsen ou l'indice de Sharp. Les clichés successifs permettent de mesurer l'évolution de ces critères, variable d'un patient à un autre (136).

2.3.5.3. Évaluation de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde

La symptomatologie clinique de la polyarthrite rhumatoïde est très hétérogène, ce qui rend complexe l'évaluation de l'activité de la maladie et de son évolution. Des indices composites permettent de mesurer la variation de l'activité clinique de la polyarthrite rhumatoïde.

- Les "Critères ACR" (American College of Rheumatology) sont dérivés des travaux de Paulus : "Critères ACR 20 % (tableau 9) ou 50 % (20 % ou 50 % d'amélioration des critères considérés) (tableau 9).
- Le DAS (Disease Activity Score) ou critère de l'EULAR.

Tableau 9 : Critères ACR 20 % de réponse à un traitement de la polyarthrite rhumatoïde. – d'après (136).

Un patient est considéré comme ayant répondu favorablement à un traitement si, sous l'effet du traitement, il répond aux critères suivants :

Amélioration de la douleur évaluée par un indice articulaire d'au moins 20 %

et

Amélioration du nombre de synovites d'au moins 20 %

et

Amélioration d'au moins 20 % de 3 des 5 paramètres suivants :

- Douleur évaluée par le patient
- Appréciation globale du patient
- Appréciation globale du médecin
- Impotence fonctionnelle appréciée par le patient
- Inflammation biologique (VS ou CRP)

2.3.5.4. Evaluation de la progression de la polyarthrite rhumatoïde

Un modèle de progression de la maladie sur 10 ans, utilisant l'indice de qualité de vie HAQ et étalonné sur des études de cohorte suédoise et britannique, a récemment été décrit (89).

2.3.6. Stratégies thérapeutiques

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde a pour objectif de conserver la fonction articulaire, d'éviter si possible les déformations, et surtout de maintenir l'autonomie fonctionnelle et l'insertion socio-professionnelle du patient (28).

La prise en charge du patient doit être globale et multidisciplinaire (108) (Tableau 10). Elle doit être adaptée à chaque patient, en fonction de ses attentes, du degré de sévérité de sa maladie, de son stade évolutif et des facteurs pronostiques. Son résultat est partiellement conditionné à la précocité de son introduction.

2.3.6.1. Prise en charge

Les grands principes de la prise en charge sont :

- l'information du patient,
- une approche médico-psychologique,
- les traitements médicamenteux par voie générale,
- des traitements locaux,
- une réadaptation fonctionnelle,
- la chirurgie (plus ou moins).

Il faut distinguer les traitements symptomatiques des traitements de fond. Ces derniers sont susceptibles d'influencer favorablement l'évolution clinique et radiologique de la polyarthrite rhumatoïde et d'agir sur les signes extra-articulaires ou biologiques. Cependant, aucune thérapeutique actuelle n'est véritablement curative (102).

Tableau 10 : Les différents volets de la prise en charge globale de la polyarthrite rhumatoïde - D'après (136).

Les traitements de la polyarthrite rhumatoïde

Traitements symptomatiques (délai d'action court – traitement des poussées)	- antalgiques - AINS - corticoïdes
Traitements de fond (action retardée et rémanente)	- antipaludéens de synthèse - sels d'or - sulfasalazine - méthotrexate - immunosuppresseurs (dont étanercept, infliximab, léflunomide)
Traitements locaux	- Injections cortisoniques intra-articulaires - Synoviorthèses
Traitements physiques	- Kinésithérapie - Orthèses
Traitements chirurgicaux	- Synovectomie - Prothèses

2.3.6.2. Cas particulier des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

L'aspirine n'est plus utilisée en raison de ses effets indésirables, notamment gastriques.

Les AINS ont une action antalgique et anti-inflammatoire puissante qui se manifeste rapidement en quelques heures ou au plus quelques jours. Ils améliorent rapidement les signes et les symptômes, mais n'ont aucun effet sur la progression de la maladie.

Il ne faut en aucun cas associer deux anti-inflammatoires non stéroïdiens car cela augmente les risques d'effets indésirables sans entraîner de synergie (Référence Médicale Opposable : " il n'y a pas lieu d'associer deux AINS par voie générale y compris l'aspirine ").

Leur toxicité principale est le risque d'ulcérations gastro-duodénales (110) et un risque de crise cardiaque chez des sujets prédisposés (58).

2.3.6.3. Traitements locaux, physiques et chirurgicaux

Les traitements locaux, physiques et chirurgicaux sont les mêmes que ceux utilisés dans l'arthrose (cf Stratégies thérapeutiques dans l'arthrose).

2.4. La douleur

En bref

La douleur post-opératoire est une sensation douloureuse, en rapport avec des lésions tissulaires créées lors d'une intervention chirurgicale. Sa prise en charge nécessite des protocoles thérapeutiques, de surveillance et de conduite à tenir en cas d'effets indésirables. Deux types d'antalgiques sont utilisés, souvent conjointement : les non-morphiniques et les morphiniques. La voie parentérale est la plus utilisée car son délai d'action est rapide et l'action obtenue est plus facilement contrôlée.

2.4.1. Définition

La définition de la douleur telle qu'elle a été rédigée par l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (IASP) est la suivante :

" la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en terme d'une telle lésion ".

Cette définition souligne la grande variabilité individuelle dans la perception et l'expression de la douleur face à une même stimulation douloureuse (150).

Il est distingué deux types de douleur : la douleur aiguë et la douleur chronique.

— *La douleur aiguë.*

La douleur aiguë est récente, transitoire et disparaît rapidement. Elle est pour le médecin un signal d'alarme de l'organisme et un symptôme d'appel au diagnostic.

Exemple : douleur postopératoire, brûlure, coupure, douleur de l'accouchement...

— *La douleur chronique*

Une douleur est dite chronique lorsqu'elle se prolonge au delà de 3 à 6 mois. Elle est symptomatique d'une maladie évolutive ou de séquelles et elle induit des retentissements physiques et psychologiques (elle entraîne souvent une dépression).

Exemples : migraine, douleur cancéreuse, SIDA.

2.4.2. La douleur post-opératoire

La douleur post-opératoire est une sensation douloureuse, en rapport avec des lésions tissulaires créées lors d'une intervention chirurgicale et qui survient dès la fin de l'opération.

L'intensité de ces douleurs dépend :

- *du geste opératoire* (les chirurgie abdominales, rénales, articulaires sont parmi celles qui entraînent les douleurs post-opératoires les plus importantes),
- *de la sensibilité de l'opéré* ; différents facteurs sont susceptibles de moduler fortement l'importance de la douleur ressentie après une intervention chirurgicale, comme l'anxiété, la peur ou l'âge (150).

La prévention de la douleur post-opératoire est très importante et débute par la préparation psychologique à l'intervention. La stratégie thérapeutique décidée en pré-opératoire doit être expliquée au patient. La prise en charge des douleurs post-opératoires nécessite des protocoles thérapeutiques, de surveillance et de conduite à tenir en cas d'effets indésirables.

2.4.3. Évaluation de la douleur post-opératoire

L'évaluation de la douleur post-opératoire repose sur la bonne connaissance et l'utilisation adéquate des diverses méthodes de mesure.

Deux types d'évaluation peuvent être réalisés :

- *l'auto-évaluation* effectuée par le malade lui même (implique la coopération du patient) ; cette méthode est la règle chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans,
- *l'hétéro-évaluation* effectuée par les membres de l'équipe soignante chez les patients ayant des problèmes de compréhension (sujets âgés, trouble de conscience ou de compréhension du langage).

2.4.3.1. Méthodes d'auto-évaluation

Ce sont des méthodes unidimensionnelles qui ont l'avantage d'être simples, rapides, faciles à utiliser et validées. Parmi ces méthodes, les principales sont les suivantes (27).

* L'échelle visuelle analogique (EVA).

Il s'agit d'une échelle qui se présente sous la forme d'une réglette en plastique graduée de 0 à 100 mm. Le patient indique l'intensité de sa douleur du côté non gradué de la réglette à l'aide d'un curseur. Le verso de la réglette permet au soignant de quantifier numériquement cette donnée. Les limites de cette évaluation sont pour le malade la compréhension et la difficulté à manier la réglette en post-opératoire immédiat.

Chez l'enfant, d'autres échelles peuvent être utilisées ; par exemple une série de visages exprimant des degrés croissants de douleur ou une série de cube de poids et de taille croissant.

Le score d'Amiel-Tison est utilisé chez le nourrisson de moins de 1 an (10 items cotés de 0 à 2).

* L'échelle numérique simple (ENS).

Il est demandé au patient de quantifier sa douleur en donnant une note entre 0 et 100.

* L'échelle verbale simple (EVS). Il s'agit d'une échelle à 4 niveaux où la douleur est qualifiée par le patient de : absente = 0, faible = 1, modérée = 2 ou intense = 3.

* L'indice de satisfaction

Il est demandé au patient : "êtes-vous satisfait de la prise en charge de votre douleur post-opératoire ?"

* La consommation en morphiniques par PCA peut constituer un indice indirect de mesure de la douleur post-opératoire.

2.4.3.2. Méthodes d'hétéro-évaluation

L'appréciation de la douleur du patient par une personne extérieure est effectuée à l'aide d'une échelle ayant 3 niveaux :

- niveau 1 : patient calme sans expression verbale ou comportementale de douleur,
- niveau 2 : patient qui exprime sa douleur verbalement ou par son comportement,
- niveau 3 : manifestations extrêmes de douleur : agitation majeure non contrôlée, cris, pleurs, prostration, immobilité, repli du patient sur lui-même.

2.4.4. Traitement de la douleur post-opératoire

L'analgésie peut être obtenue par voie générale ou loco-régionale.

Deux types d'analgésiques sont utilisés, souvent conjointement : les non-morphiniques et les morphiniques.

La voie parentérale est la plus utilisée car son délai d'action est rapide et l'action obtenue est plus facilement contrôlée.

* **Antalgiques de palier I de l'O.M.S.**

— *Les A.I.N.S (dont l'aspirine)*

Ils inhibent la synthèse des prostaglandines qui elles mêmes sensibilisent les nocicepteurs.

Ils sont employés après des chirurgies particulièrement inflammatoires comme les chirurgies de la sphère ORL, stomatologique, orthopédique et gynécologique. Exemple : kétoprofène.

— *Le propacétamol ou le paracétamol* : il agit au niveau des prostaglandines centrales, ce qui explique qu'il n'a pas les effets secondaires des AINS.

— *Le néfopam* : il n'a pas d'action sur les récepteurs morphiniques mais il inhibe la recapture de différents neuromédiateurs (dopamine, sérotonine et noradrénaline).

* **Antalgiques de palier II de l'O.M.S.** (association des médicaments du palier I et des antalgiques opioïdes faibles)

Remarque : le tramadol agit au niveau des récepteurs aux morphiniques et au niveau des récepteurs sérotoninergiques. Il se situe entre les paliers II et III.

* **Antalgiques de palier III de l'O.M.S.** (antalgiques opioïdes)

- *Les morphiniques à effet plafond* : la buprénorphine et la nalbuphine : ce sont des analgésiques centraux de longue d'action avec des propriétés de type agoniste-antagoniste.

— *Les agonistes purs* : la morphine, le fentanyl et le sufentanil. Quelque soit le type de morphinique employé, ils sont réservés aux douleurs d'intensité modérée à forte (chirurgies abdominales, gynécologiques, thoraciques et orthopédiques).

3. Monographies du célécoxib, du rofécoxib et du parécoxib

3.1. Renseignements galéniques et généraux

Tableau 11, pages 18 et 19.

Remarque. Le parécoxib est un promédicament dont la substance active est le valdécoxib (57, 69, 151).

3.2. Renseignements physicochimiques

Tableaux 12, 13, 14, 15 pages 20.

3.3. Propriétés pharmacologiques

En bref

Le célécoxib, le rofécoxib et le parécoxib inhibent sélectivement aux doses thérapeutiques l'activité catalytique de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2).

Le mécanisme moléculaire de l'inhibition sélective de la COX-2 s'expliquerait par une différence d'encombrement stérique au niveau du site catalytique. Les coxibs n'inhibent pas l'activité de la COX-1 aux doses thérapeutiques faibles à élevées et ne modifient donc ni l'agrégation plaquettaire, ni le temps de saignement (célécoxib, rofécoxib, parécoxib...). Le célécoxib réduirait la prolifération des fibroblastes dans la synoviale. Ils réduiraient l'inflammation vasculaire et le stress artériel chez des patients souffrant de coronopathie sévère.

3.3.1. Mécanisme d'action

Cf figure 2 page 21

Le célécoxib, le rofécoxib et le parécoxib sont des anti-inflammatoires non stéroïdiens de la classe des coxibs qui, aux doses thérapeutiques, inhibent sélectivement *in vitro* et *ex-vivo* l'activité catalytique de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), productrice des prostaglandines impliquées dans l'inflammation et la douleur (69). Aucune inhibition significative de la COX-1, responsable de la production des prostaglandines impliquées dans l'homéostasie gastrique ou plaquettaire, n'est observée aux doses thérapeutiques. La cinétique d'inhibition de la COX-2 est temps-dépendante (15 à 30 minutes) et irréversible.

3.3.2. Relations structure activité

Les cyclo-oxygénases COX-1 et COX-2 sont très proches structurellement. Le site catalytique de ces deux enzymes est constitué d'un étroit tunnel hydrophobe dans lequel une substance active d'acide arachidonique doit pénétrer pour être transformée en prostaglandine. Les AINS bloquent l'accès de l'acide arachidonique au site actif en encombrant ce tunnel (69) (Cf Figure 2).

(suite page 20)

Tableau 11 : Renseignements généraux concernant les spécialités pharmaceutiques (99, 100, 101, 102, 104)

DCI	Célécoxib	Rofécoxib	Parécoxib
Développement	SC-58635	MK 0966	SC-69124 A
Nom déposé	CELEBREX®	VIOXX®	DYNASTAT®
Laboratoire	Pharmacia SAS	Merck Sharp & Dohme Chibret	Pharmacia SAS
Classification pharmacothérapeutique	AINS	AINS	AINS
Thériaque	Inhibiteurs de la COX-2	Inhibiteurs de la COX-2	Inhibiteurs de la COX-2
Code UCD	9223457 (100 mg) 9223463 (200 mg)	9214837 (12,5 mg) 9214843 (25 mg)	9242905
Code ATC	M01AH01	M01AH02	M01AH04

Tableau 11 : Renseignements généraux concernant les spécialités pharmaceutiques (171) (suite)

DCI	Célécoxib	Rofécoxib	Parécoxib
Substances auxiliaires	<p>Gélule : lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, povidone K30, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.</p> <p>Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane E 171, encre contenant de l'indigo bleu E 132 (CELEBREX® 100 mg) ou de l'oxyde ferrique E 172 (CELEBREX® 200 mg)</p>	<p>Comprimés : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et oxyde de fer jaune (E 172).</p> <p>Suspension buvable : gomme xanthane, solution de sorbitol à 70 % cristallisable, citrate de sodium, acide citrique monohydraté, arôme fraise, eau purifiée, parahydroxybenzoate de méthyle sodique et parahydroxybenzoate de propyle sodique.</p>	<p>Phosphate de sodium dibasique heptahydraté, acide phosphorique et/ou hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH). Après reconstitution avec une solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %), DYNASTAT® 40 mg contient 0,44 mEq de sodium par flacon et DYNASTAT® 20 mg contient 0,22 mEq de sodium par flacon.</p>
Solvants de reconstitution adaptés	—	—	Chlorure de sodium 0,9 % ; Chlorure de sodium 0,45 % et glucose 5 % ; glucose 5 %
Renseignements administratifs	<ul style="list-style-type: none"> - CELEBREX® 100 mg 354 369-8 (2000) boîte de 30 gélules - CELEBREX® 100 mg 562 804-5 (2000) boîte de 100 gélules (conditionnement réservé à l'usage hospitalier) - CELEBREX® 200 mg 354 371-2 (2000) boîte de 30 gélules - CELEBREX® 200 mg 562 806-8 (2000) boîte de 100 gélules (conditionnement réservé à l'usage hospitalier) 	<ul style="list-style-type: none"> - VIOXX® 12,5 mg 352 875-3 (1999) boîte de 28 comprimés - VIOXX® 25 mg 352 879-9 (1999) boîte de 28 comprimés - VIOXX® 12,5 mg/5 ml* 352 872-4 (1999) suspension buvable 150 ml - VIOXX® 25 mg/5 ml* 352 871-8 (1999) suspension buvable 150 ml * non commercialisés 	<ul style="list-style-type: none"> - DYNASTAT® 40 mg EU/1/02/209/005 Boîte de 10 flacons 359 216-5 - DYNASTAT® 20 mg EU/1/02/209/001 Boîte de 10 flacons 359 211-3
Présentation AMM			
Conditionnement			
Remboursement SS	65 %	65 %	—
Agrément aux collectivités	oui	oui	oui
Liste	I	I	I
Prix	18,13 euros les 30 gélules (100 mg) 35,2 euros les 30 gélules (200 mg)	32,72 euros les 30 cps (12,5 mg) 39,79 euros les 30 cps (25 mg)	—
CIM10 (codes)	Arthrose : M15-M19 Polyarthrite : M05-M06	Arthrose : M15-M19 Polyarthrite : M05-M06	
ASMR (niveaux)	Arthrose : III Polyarthrite : III	Arthrose : III Polyarthrite : III	V
Indications	<p>Soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose</p> <p>Soulagement des symptômes dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde</p>	<p>Soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose</p> <p>Soulagement des symptômes dans le traitement de la polyarthrite humatoïde</p>	Traitement à court terme des douleurs post-opératoires

Tableau n° 12 : Renseignements physicochimiques du célécoxib. D'après (171).

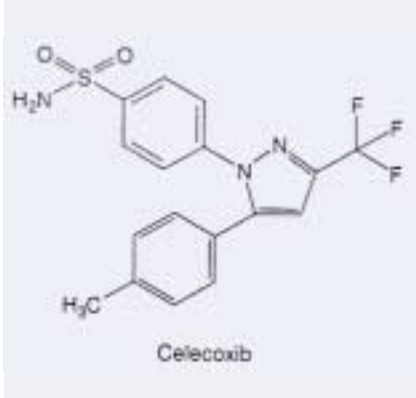
Classe chimique	Sulfonamide (dérivé sulfamide)
Dénomination scientifique	4-(5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (IUPAC)
Formule brute	C ₁₇ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂ S
Formule développée	
Masse moléculaire relative	381,389

Tableau 13 : Renseignements physicochimiques du rofécoxib. D'après (171).

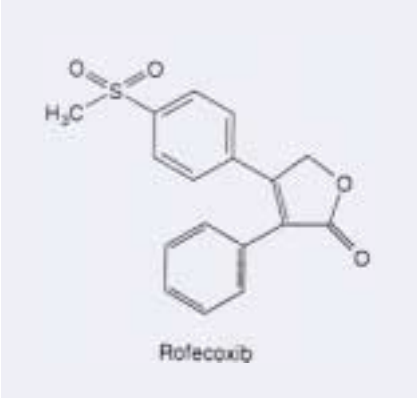
Classe chimique	methysulfonyl
Dénomination scientifique	4-[p-(methylsulfonyl)phenyl]-3-phenyl-2(5H)-furanone (WHO)
Formule brute	C ₁₇ H ₁₄ O ₄ S
Formule développée	
Masse moléculaire relative	314

Tableau 14 : Renseignements physicochimiques du parécoxib. D'après (83, 151, 152).

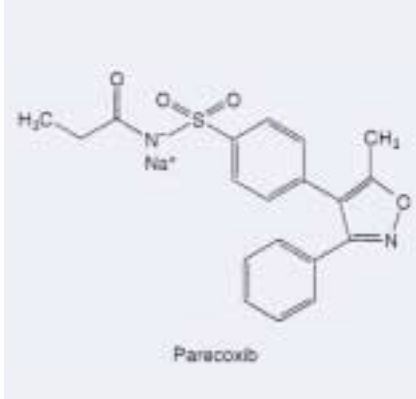
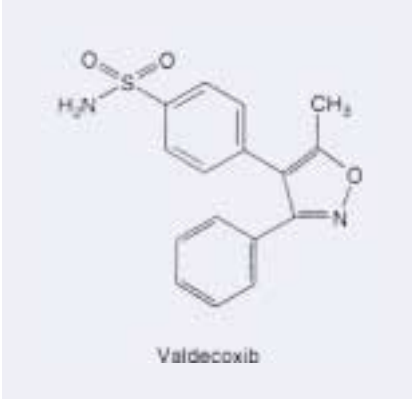
Classe chimique	Ester amide
Dénomination scientifique	N[4-(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)-phenyl] sulfonyl]propanamide
Formule brute	C ₁₉ H ₁₇ N ₂ O ₄ S
Formule développée	
Masse moléculaire relative	392,41

Tableau 15 : Renseignements physicochimiques du valdécoxib. D'après (83, 151, 152).

Classe chimique	Sulfonamide
Dénomination scientifique	4-[(5-méthyl-3-phénylisoxazol-4-yl)-benzène sulfonamide
Formule brute	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₃ S
Formule développée	
Masse moléculaire relative	314,36

(suite de la page 18)

Les sites catalytiques de COX-1 et COX-2 présentent chacun une arginine en position 120, acide aminé sur lequel se fixent les AINS non sélectifs par liaison hydrogène, induisant une inhibition non sélective de COX-1 et COX-2 (inhibition compétitive immédiate et réversible).

La différence structurelle entre COX-1 et COX-2 au niveau du site catalytique porte uniquement sur la présence, dans le cas de la COX-2, d'un acide aminé valine en position 523, au lieu d'une isoleucine pour les COX-1. La valine en position 523 est légèrement moins encombrante que l'isoleucine et libère au niveau du site catalytique une " poche " avec un site de liaison spécifique de la COX-2.

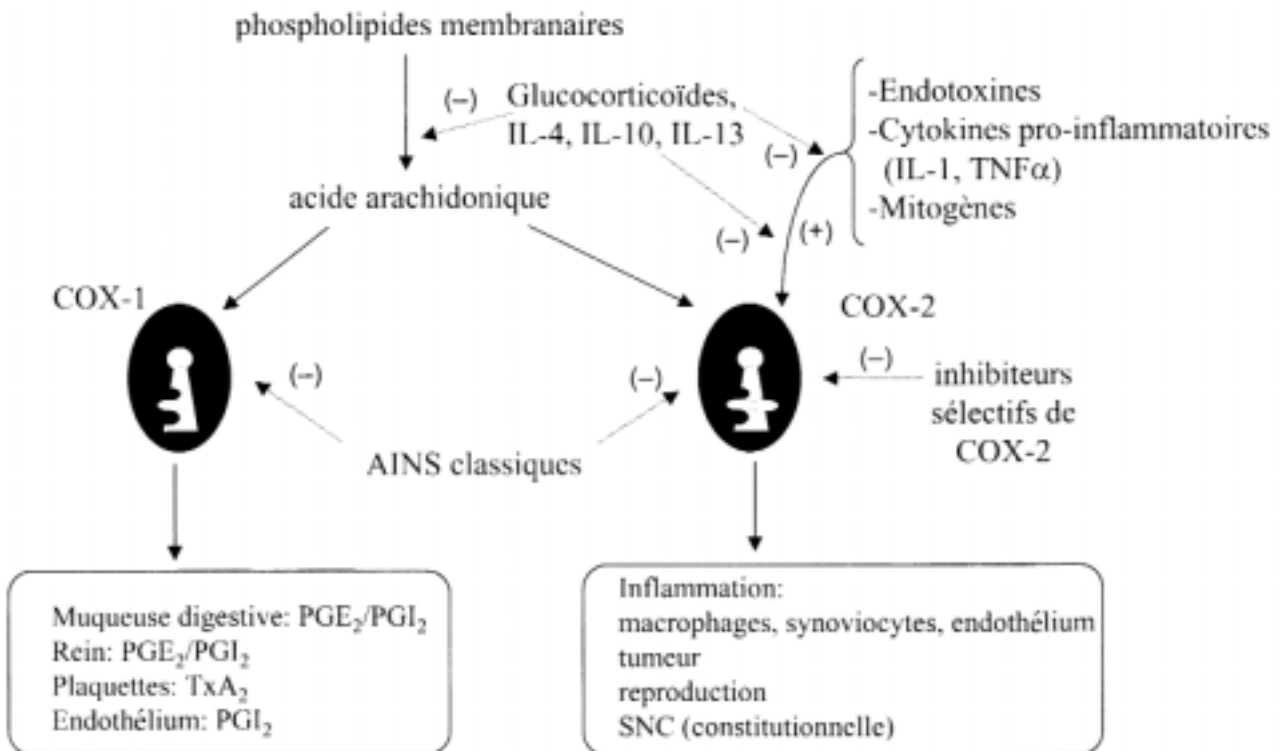


Figure 2 : Représentation schématique du rôle des cyclo-oxygénases (121).

Le mécanisme moléculaire de l'inhibition sélective de la COX-2 s'expliquerait alors par une différence d'encombrement stérique au niveau du site catalytique : une substance active capable d'occuper cette poche, du fait de sa conformation, aurait une affinité plus grande pour le " tunnel COX-2 " comparativement au " tunnel COX-1 ". qui n'a pas cette poche latérale.

Une seconde explication s'appuie sur le concept de la flexibilité moléculaire : les modifications très minimes en acides aminés entre les deux substances actives provoqueraient une différence de flexibilité du tunnel, responsable d'une différence d'activité pour un substrat.

3.3.3. Sélectivité

3.3.3.1. Ratio d'activité COX-1 / COX-2

L'action préférentielle d'un AINS sur l'une ou l'autre des cyclo-oxygénases est appréciée par le ratio d'activité COX-1 / COX-2.

Le paramètre le plus pertinent pour mesurer la sélectivité d'un AINS est la concentration inhibitrice 50 % (IC₅₀ = concentration d'une substance active inhibant 50 % de l'activité enzymatique). Ainsi, plus le rapport R - tel que $R = IC_{50} \text{ COX-1} / IC_{50} \text{ COX-2}$ - est grand, plus l'inhibition est sélective pour la COX-2.

La comparaison de ce rapport R pour différents AINS n'est envisageable que si les modèles expérimentaux sont strictement identiques.

Un consensus privilégie le modèle " *ex-vivo* sur sang total " : la substance active est administrée à une posologie thérapeutique à des volontaires sains ou à des patients avant prélèvement sanguin. L'activité de la COX-1 est alors mesurée par le dosage de thromboxane B₂, métabolite produit durant la coagulation (COX-1 plaquettaire).

L'activité de la COX-2 est quant à elle mesurée par le dosage de la PGE₂, induite par le lipopolysaccharide (COX-2 monocytaire).

La sélectivité est ainsi évaluée dans un milieu physiologique où les IC₅₀ obtenues reflètent à la fois l'activité propre des substances actives et leur fixation aux protéines plasmatiques ; les IC₅₀ peuvent être comparées aux concentrations thérapeutiques.

3.3.3.2. Sélectivité des différents AINS

Tableau 16

* **Les AINS conventionnels**, aux doses thérapeutiques, inhibent l'activité de la COX-1.

* **Les inhibiteurs dits " préférentiels " de la COX-2** (cette définition fait débat) n'affectent pas l'activité de la COX-1 et n'inhibent que les COX-2 aux doses thérapeutiques les plus faibles. Ces inhibiteurs ne sont pas spécifiques de la COX-2 car aux doses thérapeutiques plus élevées, ces AINS inhibent partiellement les COX-1 (namébutone/NABUCOX[®], nimésulide/NEXEN[®], méloxicam/MOBIC[®]).

Tableau 16 : Comparaison des ratios IC₅₀ (μM) cox-1/cox-2 de plusieurs AINS à actions anti-cox-2 préférentielle ou sélective. (d'après (122)).

R	rofécocixib	célécoxib	méloxican	diclofénac
	38	6,3	2	3

R = IC₅₀ COX-1/ IC₅₀ COX-2 Ratio sur sang total ex vivo

* **Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2** n'inhibent pas l'activité de la COX-1 aux doses thérapeutiques faibles à élevées, ne modifiant donc ni l'agrégation plaquettaire, ni le temps de saignement (célécoxib, rofécocixib, parécocixib...).

3.3.3.3. Absence d'action des coxibs sur la COX-1

Aucune inhibition statistiquement significative de la COX-1 n'a été observée aux doses thérapeutiques chez le volontaire sain avec le célécoxib et le rofécocixib.

Un effet dose-dépendant sur la formation du thromboxane B₂ a été observé avec des doses élevées de célécoxib.

Cependant, chez des sujets sains et dans des études de petites tailles à doses supérieures (600 mg x 2/j), soit 3 fois la dose maximale recommandée, le célécoxib n'a montré aucun effet sur l'agrégation plaquettaire et le temps de saignement.

Aucune inhibition de la COX-1 n'a été observée après l'administration de 1 g rofécocixib à des adultes sains soit 40 à 80 fois la dose thérapeutique (dosage du thromboxane sur sang total).

3.3.3.4. Actions pharmacologiques diverses

Le célécoxib réduit la prolifération des fibroblastes dans la synoviale en provoquant leur apoptose chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (90).

Par leur action sur l'endothélium, les coxibs (célécoxib 200 mg/j) favorisent la vasodilatation et réduisent l'inflammation vasculaire et le stress artériel chez des patients souffrant de coronopathie sévère (35).

3.3.4. Pharmacocinétique

Cf Tableau 17, pages 22 et 23.

Tableau 17 : Pharmacocinétique du célécoxib, du rofécocixib et du parécocixib. 1) paramètres (34, 37, 83, 171).

DCI	Célécoxib	Rofécocixib	Parécocixib
Absorption			
biodisponibilité	Non renseignée	93 % (cpr et sol buv)	100 %
t _{max}	2 à 3 heures	2 à 4 heures	0,5 (IV) à 1 heure (IM)
prise de nourriture	retarde l'absorption d'1 h (repas riche en graisses)	ne modifie pas l'absorption	—
Etat d'équilibre	5 JOURS	4 JOURS	4 jours (administration x 2/j)
Distribution			
Liaison protéique	97 %	85 %	98 %
V _d	400 litres	100 litres	55 litres (IV)
Métabolisme hépatique	<ul style="list-style-type: none"> - Hydroxylation, oxydation et glucuronidation partielle. - Phase I essentiellement catalysée par le cytochrome P450 (isoforme CYP2C9) - Métabolites inactifs - Célécoxib = inhibiteur du CYP2D6 et CYP2C19 (significativité clinique non connue) 	<ul style="list-style-type: none"> - Voie métabolique principale : réduction en cis- et trans-dihydrorofécocixib (hydroxyacides) - Absence de métabolisation oxydative par cytochrome P450 - Métabolites inactifs 	<ul style="list-style-type: none"> - Métabolisme intense - Parécocixib (inactif) = valdécoxib (actif) + acide propionique par hydrolyse - Valdécoxib : hydroxylation par cytochrome P450 (isoforme CYP 3A4 et CYP 2C9) et 20 % glucuronidation (fonction sulfonamide) - Métabolite actif (non significatif en clinique).
Élimination			
Demi-vie d'élimination plasmatique	8 à 12 heures	10 heures (élimination) 17 heures (accumulation)	environ 22 min (parécocixib) 8 à 11 heures (valdécoxib)
Clairance plasmatique	380 ml/mn	120 ml/mn	100 ml/mn (6 l/h valdécoxib)
Élimination urinaire	27 % de la dose administrée moins de 1% sous forme inchangée	72 % de la dose administrée 1% sous forme inchangée	70 % de la dose administrée sous forme métabolite inactif < 5 % de valdécoxib sous forme inchangée
Élimination fécale	58 % de la dose administrée 2,6 % sous forme inchangée	14% de la dose administrée	Pas de traces de parécocixib.

Tableau 17 : Pharmacocinétique du célécoxib, du rofécoxib et du parécoxib. 1) paramètres (34, 37, 83, 171) (suite).

DCI	Célécoxib	Rofécoxib	Parécoxib
Insuffisance rénale (IR)	<p>Expérience limitée</p> <p>Si l'IR est légère à modérée, patient à traiter avec précaution : utiliser dose minimale efficace.</p> <p>L'IR sévère constitue une contre indication .</p>	<p>Même si l'IR est sévère les paramètres pharmacocinétiques sont non significativement différents de ceux des sujets sains.</p> <p>Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire chez les patients avec une IR modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 80 ml/min).</p>	<p>Aucun changement des paramètres pharmacocinétiques chez l'IR ou le patient en dialyse.</p> <p>Des précautions d'emploi sont à prendre chez les patients en état de déshydratation ou chez les patients présentant une insuffisance rénale.</p>

Pharmacocinétique du célécoxib, du rofécoxib et du parécoxib. 2) terrains particuliers (34, 37, 83, 171)

Insuffisance hépatique (IH)	<p>Si l'IH est légère à modérée, il est observée respectivement une augmentation moyenne de 53 % et 41 % de la Cmax, de 26 % et 146 % de l'ASC.</p> <p>Chez les patients ayant une IH modérée avérée (albumine sérique 25 g/l à 35 g/l) le traitement devra être initié à la moitié de la dose recommandée.</p> <p>Si l'IH est sévère (albumine sérique < 25 g/l, score de Child-Pugh \geq 10), le célécoxib est contre-indiqué.</p>	<p>Si l'IH est légère (score de Child-Pugh de 5 à 6), l'ASC est similaire à celle du sujet sain après une dose unique de 25 mg. Une posologie maximale de 12,5 mg par jour est néanmoins recommandée chez ce type de patient.</p> <p>En cas d'IH modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), l'ASC est augmentée de 69 % après une dose unique de 25 mg.</p> <p>La cinétique n'a pas été étudiée chez les patients avec une IH sévère.</p> <p>Le rofécoxib est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.</p>	<p>Si l'IH est modérée (score de Child-Pugh 7-9), il est observée une augmentation moyenne de 130 % de l'exposition plasmatique au valdécoxib.</p> <p>Il faut réduire de moitié les posologies à l'initiation du traitement ; la posologie maximale est de 40 mg /j chez ces patients.</p> <p>Si l'IH est sévère (score de Child-Pugh >9), le parécoxib contre-indiqué</p>
Age/sexe	<p>Les concentrations plasmatiques sont augmentées de 100 % environ chez la femme âgée (\geq 65 ans).</p> <p>Chez le sujet âgé (\geq 65 ans, le traitement sera initié à la plus faible dose (200 mg/j).</p>	<p>Les paramètres pharmacocinétiques sont comparables chez l'homme et la femme.</p> <p>Il est noté une augmentation de 30 % de l'ASC sans incidence clinique chez le sujet âgé (65 ans). Le taux et la rapidité d'absorption ne sont pas modifiés. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.</p> <p>La cinétique n'a pas été étudiée chez l'enfant.</p>	<p>Il est noté une augmentation de 16 % de l'ASC et de l'exposition plasmatique au valdécoxib chez la femme âgée (65 ans).</p> <p>Il faut réduire de moitié la dose initiale chez le sujet âgé (homme et femme \geq 65 ans) de moins de 50 kg. La dose maximale est de 40 mg/j.</p>
Race	<p>Certaines personnes présentent un cytochrome CYP2C9 dont l'activité est diminuée. Il a été retrouvé une exposition plus importante dans la population noire que chez les caucasiens. Le traitement sera initié à la plus faible dose (200 mg/j).</p>	—	—

3.4. Études d'efficacité

En bref

L'efficacité clinique du célécoxib et du rofécoxib a été évaluée au cours d'essais cliniques *versus placebo* et autres AINS en général à dose anti-inflammatoire thérapeutique élevée. Dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde en terme d'efficacité, ils montrent une efficacité similaire des coxibs et des AINS. Dans les poussées, les AINS classiques à dose thérapeutique anti-inflammatoire élevée pourraient céder la place aux coxibs du fait de leur meilleure tolérance.

Dans le traitement de la douleur post-opératoire, le kétoprofène est actuellement le traitement anti-inflammatoire de choix. Le parécoxib (métabolite valdécoxib) non encore commercialisé en France pourrait représenter une alternative intéressante aux AINS classiques.

3.4.1. Indications

3.4.1.1. Arthrose et polyarthrite rhumatoïde

Tableau 18 (et tableaux 20 à 39)

L'efficacité clinique du célécoxib et du rofécoxib a été évaluée au cours d'essais cliniques *versus placebo* et autres AINS à dose anti-inflammatoire thérapeutique élevée.

Tableau 18 : Essais comparatifs évaluant l'efficacité des coxibs dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde. (sem : semaines, LP : Libération Prolongée).

Arthrose					
	Réf	Nbre de sujets	Durée	Comparateur	Page
Célécoxib	(142)	293	2 sem	placebo	25
	(14)	1003	12 sem	naproxène	26
	(104)	600	6 sem	diclofénac	27
	(45)	15187	>12sem	AINS	28
	(105)	182	6 sem	aspirine, paracétamol	29
Rofécoxib	(49)	219	6 sem	placebo	30
	(50)	672	6 sem	placebo	31
	(44)	809	6 sem	ibuprofène	32
	(30)	784	1 an	diclofénac	33
	(131)	736 693	6 sem 1 an	ibuprofène diclofénac	34
	(59)	382	6 sem	Célécoxib/ paracétamol	36
	(105)	182	6 sem	aspirine, paracétamol	29
Polyarthrite rhumatoïde					
Célécoxib	(142)	330	4 sem	placebo	37
	(54)	655	24 sem	diclofénac LP	38
	(143)	1149	12 sem	naproxène	39
	(45)	15187	>12sem	AINS	28
Rofécoxib	(137)	658	8 sem	placebo	40

Un seul essai (SUCCESS I) a été mené versus AINS à dose anti-inflammatoire faible - diclofénac 100 mg/j - et a montré une efficacité comparable du célécoxib 200 ou 400 mg/j (145).

Quand le recours aux AINS conventionnels se justifie, il est recommandé de débiter le traitement aux plus faibles doses. Avec les AINS conventionnels, il est établi que l'efficacité et les effets secondaires sont dose-dépendants et les doses anti-inflammatoires élevées sont réservées au traitement de courte durée des poussées aiguës. Cette distinction de dose n'existe pas dans le RCP des coxibs et les essais permettent donc de situer les anti-cox-2 sélectifs dans l'arsenal thérapeutique symptomatique de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde. Toutefois leur meilleure tolérance doit permettre de les situer en 1^{ère} intention par rapport aux AINS conventionnels.

3.4.1.2. Douleur aiguë post-opératoire

Tableau 19

Les études présentées ont un seul comparateur anti-inflammatoire, le kétorolac, commercialisé au USA ; utilisé en IV, à une dose maximale de 120 mg/j et aux posologies usuelles de 15 à 30 mg toutes les 4 à 6 heures. Il s'agit d'un anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'acide acétique. Sa commercialisation, en France fut arrêtée en 1996 pour raisons de tolérance. L'équivalent français à l'heure actuelle est le kétoprofène injectable.

Tableau 19 : Essais randomisés évaluant l'efficacité du parécoxib dans la douleur aiguë post-opératoire.

Chirurgie dentaire					
	Réf	Nbre de sujets	Durée	Comparateur	Page
Parécoxib	(43)	304	24 h	kétorolac, placebo	41
Chirurgie gynécologique					
Parécoxib	(19)	208	24 h et 4 jours	kétorolac, morphine, placebo	42
Parécoxib	(13)	202		morphine, kétorolac placebo	44
Chirurgie orthopédique					
Parécoxib	(126)	208	24 h	kétorolac, morphine	42
Parécoxib	(73)	195		placebo	43

3.4.2. Méthodologie des essais

3.4.2.1. Durée de traitement

* Dans l'arthrose, des durées de traitement courtes (10 à 20 jours) par les AINS à haute dose sont généralement préconisées, car ce traitement est un recours lors des poussées congestives et inflammatoires en cas d'échec du paracétamol.

Tableau 20 : Arthrose du genou - Efficacité du célécoxib versus placebo - étude de doses (142).

Preliminary Study of the Safety and efficacy of SC-58635, a Novel Cyclooxygenase inhibitor - 1998 (142).

Méthodologie	Inclusion/ Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité de 3 dosages de célécoxib par rapport au <i>placebo</i> dans le traitement des signes et des symptômes de l'arthrose et déterminer la dose efficace.</p> <p>Type d'étude Études de dose et d'efficacité. 293 patients.</p> <p>Schéma posologique 4 groupes parallèles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Célécoxib 40 mg x 2 (n = 73), - Célécoxib 100 mg x 2 (n = 76), - Célécoxib 200 mg x 2 (n = 73), - Placebo (n = 71). <p>Durée de l'étude : 2 semaines.</p> <p>Analyse statistique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse de covariance - Test de Fisher (pour comparer le nombre d'échecs au traitement). 	<p>Inclusion (critères définis par le protocole)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arthrose du genou avec état inflammatoire (en poussée). - Classe fonctionnelle de Steinbroker I à III. <p>Exclusion (critères définis par le protocole)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptôme inflammatoire., autre que celui de l'arthrose). - Traumatisme aigu du genou. - Prise de corticoïdes (<12 semaines). - Prise d'AINS ou d'analgésiques (< 2 jours) sauf aspirine. à dose antiagrégante - Maladie gastro-intestinale active. - Désordre hépatique ou rénal. - Trouble de la coagulation. <p>Évaluation à S1 et S2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estimation globale de l'état de la maladie par le patient. - Estimation globale de l'état de la maladie par l'investigateur. - Index de sévérité de l'arthrose. - Classification fonctionnelle de Steinbroker. - Douleur sur EVA. 	<p>* Arrêt de traitement pour échec : plus d'arrêt avec le <i>placebo</i> qu'avec le célécoxib 100 et 200 (p < 0,044).</p> <p>* Estimation de la douleur par le patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - différence significative entre célécoxib 100 x 2 et 200 mg x 2/j et <i>placebo</i> (p < 0,048), - différence non significative entre célécoxib 40 et <i>placebo</i> (p = 0,083) à la 2ème semaine. <p>* Estimation globale de la maladie par le patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - différence significative entre célécoxib 40 x 2/j et 200 mg x 2/j et <i>placebo</i> (p < 0,002) à S1 et S2, - différence non significative entre célécoxib 100 et <i>placebo</i> (p = 0,174) à S2. <p>Conclusion des auteurs Les 3 dosages de célécoxib ont une efficacité supérieure à celle du <i>placebo</i> en dépit d'un effet marqué de celui-ci.</p> <p>Conclusion du CNHIM Résultats très partiels ; évaluation par le patient. Pas d'effet dose. Doses de 100 x 2 et 200 mg x 2 retenues.</p>

Le traitement au long cours, en dehors des poussées, exposerait au risque de complications des AINS.

La meilleure tolérance des coxibs pourrait permettre d'envisager un traitement continu par AINS de cette pathologie chronique (à visée préventive ?). Néanmoins, la physiopathologie de l'arthrose ne serait pas essentiellement inflammatoire et se poserait alors la question du bénéfice clinique susceptible d'être retiré d'une telle thérapeutique.

Une évaluation sur 2 à 4 semaines est donc acceptable et permet de situer ces deux coxibs par rapport aux autres substances actives de l'arsenal thérapeutique symptomatique de l'arthrose.

L'évaluation des coxibs sur une période d'un an renseigne sur le maintien de l'efficacité thérapeutique dans le temps (et surtout sur l'évolution de la tolérance – cf. chapitre suivant) (30, 45, 131).

* **Dans la polyarthrite rhumatoïde**, les AINS sont souvent administrés en continu, ou sur de longues périodes, et il aurait été intéressant de disposer d'un essai sur une période de temps au moins égale à un an.

Enfin, très peu d'essais ont étudié l'efficacité du rofécoxib ou du célécoxib en administration réitérée, à raison de plusieurs courtes cures par an, lors des poussées.

La durée d'administration du parécoxib pour évaluer l'efficacité varie de 24 h en prise unique à 4 jours en prises multiples (19, 43, 126). Il s'agit du traitement à court terme des douleurs.

3.4.2.2. Critères d'évaluation

L'objectif des traitements par AINS est symptomatique et double : il vise à réduire ou supprimer douleurs et incapacités fonctionnelles. Les coxibs doivent donc démontrer une efficacité dans ces deux domaines.

* **La méthodologie des essais n'est pas exempte de certaines critiques**

En effet :

- les critères retenus n'ont pas été hiérarchisés en critères principal unique et secondaires ; au contraire ces critères ont été multipliés : une vision globale de l'effet des traitements n'émerge donc pas aisément de la lecture des compte-rendus de ces essais.

(suite page 28)

Tableau 21 : Arthrose du genou - Efficacité du célécoxib versus placebo et naproxène (14).

Treatment of Osteoarthritis With célécoxib, a Cyclooxygenase-2 Inhibitor : A randomized Controlled Trial - 1999 (14).

Méthodologie	Inclusion/ Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi du célécoxib au naproxène et à un placebo dans le traitement de l'arthrose du genou.</p> <p>Type d'étude Etude randomisée multicentrique, en double aveugle 1003 patients</p> <p>Schéma posologique 5 groupes parallèles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe 1 : célécoxib 50 mg x 2 (n = 203) - Groupe 2 : célécoxib 100 mg x 2 (n = 197) - Groupe 3 : célécoxib 200 mg x 2 (n = 202) - Groupe 4 : naproxène 500mg x 2 (n = 198) - Groupe 5 : placebo (n = 203) <p>± paracétamol (2,6 g maximum) (sauf les 48 heures précédant l'évaluation) ± aspirine (325 mg/j maximum)</p> <p>Durée de l'étude : 12 semaines.</p>	<p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arthrose du genou (critères de l'<i>American College of Rheumatology</i>) - Age > 18 ans - Classe fonctionnelle I, II ou III de Steinbrocker - Présence de symptômes évidents d'arthrose avec aggravation de l'état si arrêt du traitement AINS ou antalgique en cours. <p>Exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Administration de corticoïdes 4 semaines avant l'étude - Maladies actives concomitantes du foie, du rein ou du tractus gastro-intestinal - Cancer - Troubles de la coagulation - Ulcère gastrique ou duodéal récent dans 30 jours précédents. - Arthrite inflammatoire - Goutte - Traumatisme aigu du genou - Hypersensibilité aux AINS ou aux sulfamides - Utilisation d'anticoagulants (les patients qui ont eu des saignements gastro-intestinaux ne sont pas exclus) 	<p>Groupes comparables 43 % d'arrêts de traitement Arrêts dus à un échec de traitement : groupe 1 = 30 % ; groupe 2 = 20 % ; groupe 3 = 24 % ; groupe 4 = 26 % ; groupe 5 = 39 %</p> <p>* Efficacité Soulagement de la douleur en 2 jours, maximum obtenu à S2 et maintenu jusqu'à S12 Le célécoxib entraîne une amélioration des signes et des symptômes de l'arthrose pour toutes les mesures d'efficacité (mais maximum de 40 % de patients améliorés) Pas de différence statistiquement significative entre le groupe 1 et le groupe 5 à S6 et S12. Les groupes 2, 3 et 4 ont une efficacité comparable, statistiquement supérieurs au groupe 1 (p < 0,05).</p> <p>* Tolérance Taux d'effets indésirables comparables : - groupe 1 = 69 % (28 % gastro-intestinaux) - groupe 2 = 69 % (27 % gastro-intestinaux) - groupe 3 = 65 % (24 % gastro-intestinaux) - groupe 4 = 63 % (32 % gastro-intestinaux) - groupe 5 = 59 % (22 % gastro-intestinaux)</p> <p>Principales causes d'arrêt de traitement : - effets gastro-intestinaux : dyspepsies, diarrhées et douleur abdominale (groupe 1 = 1 cas) - problèmes dermatologiques (12 des 15) : rash, prurit, urticaire (groupe 2 et 3). - effets rénaux : oedèmes périphériques (groupe 3 = 4 %, autres groupes = 2 %)</p>
<p>Évaluation à la 2^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} semaine</p>		
<p>* Efficacité</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estimation globale de la maladie par le patient (Likert). - Estimation globale de la maladie par l'investigateur (Likert). - Estimation de la douleur par le patient (EVA). - Index de sévérité de l'arthrose (échelle de 0 à 24). - WOMAC (24 questions). - 5 questions sur 15 de l'APS. <p>* Tolérance : Recueil des effets indésirables - Taux d'arrêts pour effets indésirables - Dosages biologiques : sang et urine.</p> <p>* Analyse statistique Analyse de covariance ; puissance de 80 %. Homogénéité des groupes de traitement par χ^2 Comparaison de l'estimation globale de la maladie par le patient et l'investigateur, par le test de Cochran-Mantel-Haenszel.</p>		

Conclusion des auteurs

L'inhibition de la COX-2 avec le célécoxib est une approche effective pour le traitement de l'arthrose, comme le montre l'amélioration clinique des signes et des symptômes comparables au traitement par le naproxène.

Conclusion du CNHIM

Cette étude montre une efficacité comparable entre le célécoxib à la dose de 200 et 400mg/j et le naproxène (1g/j) ; la présentation des résultats n'est pas toujours claire.
Peu d'informations sont notées pour la tolérance : les effets gastro-intestinaux sont équivalents entre les groupes. La sécurité d'emploi sur les plans rénaux et dermatologiques reste à évaluer.

Tableau 22 : Arthrose du genou - Efficacité du célécoxib versus diclofénac (104).

Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee.- 2001 (104).

Méthodologie	Inclusion/ Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité et la tolérance du célécoxib et du diclofénac et un <i>placebo</i> dans le traitement de l'arthrose du genou.</p> <p>Type d'étude Étude multicentrique, en double aveugle : 600 patients.</p> <p>Schéma posologique - Groupe 1 : célécoxib : 100 mg x 2 (n = 201). - Groupe 2 : diclofénac : 50 mg x3 (n = 199). - Groupe 3 : <i>placebo</i> (n = 200).</p> <p>Durée de l'étude : 6 semaines.</p> <p>Analyse statistique - Analyse en intention de traiter. - Analyse de covariance : (ANCOVA).</p>	<p>Inclusion - Arthrose du genou (critère de l'ACR). - Présence de symptômes évidents d'arthrose avec aggravation si arrêt des traitements AINS ou antalgique en cours.</p> <p>Exclusion - Pathologies gastro-intestinales actives. - Pathologies rénales ou hépatiques aiguës ou chroniques.</p> <p>Évaluation * Efficacité : - Critères principaux : . Estimation de douleur par patient (EVA) - WOMAC. . Estimation globale de la maladie par le patient et par l'investigateur (échelle de 0 à 5). - Critères secondaires : . Incidence des arrêts de traitements liés à un manque d'efficacité et délai jusqu'à l'arrêt de traitement. . Index de sévérité de l'arthrose (échelle de 0 à 24). . APS à 5 questions à J0 puis tous les jours après 1 semaine).</p> <p>* Tolérance : - Recueil des effets indésirables. - Taux d'arrêts pour effets indésirables.</p>	<p>Arrêts de traitements : - groupe 1 = 42 (21 %), - groupe 2 = 37 (19 %), - groupe 3 = 71 (36 %), différence non significative.</p> <p>* Efficacité — Critères principaux à S2 et S6 : groupes 1 et 2 > groupe 3 (p < 0,001). — Critères secondaires - Incidence des arrêts de traitements dus à un manque d'efficacité : . groupe 3 > groupes 1 et 2 (p < 0,001), . groupe 1 = groupe 2. - Index de sévérité de l'arthrose (amélioration des scores) : groupes 1 et 2 > groupe 3 (p < 0,001), . groupe 1 = groupe 2. - APS (scores) : groupes 1 et 2 > groupe 3 J1 à J7 (p < 0,01).</p> <p>Tolérance * <u>51 patients ont rapportés au moins 1 effet indésirable durant l'étude</u> : - groupe 1 = 50 %, - groupe 2 = 54 %, - groupe 3 = 50 %.</p> <p>* <u>Effets indésirables les plus fréquents</u> : - douleurs musculaires, oedèmes périphériques, flatulence. * Dyspepsie, diarrhées, nausées, constipation : groupe 1 = 18 %, groupe 2 = 19 %, groupe 3 = 25 %.</p> <p>* Arrêts dus aux effets indésirables : - groupe 1 = 14 (7 %), dont 1/7 pour douleurs abdominales, - groupe 2 = 22 (11 %) ; dont 8/22 pour douleurs abdominales - groupe 3 = 14 (7 %) dont 1/7 pour douleurs abdominales.</p> <p>* Augmentation ALAT et ASAT : groupe 2 : ALAT = 5 et ASAT = 2. groupe 1 et 3 : aucune toxicité hépatique.</p>

Conclusion des auteurs

Il est noté davantage d'arrêt de test pour échec avec le *placebo* par rapport au diclofénac et au célécoxib (p < 0,001)

Il est noté davantage d'effets indésirables gastro-intestinaux avec le diclofénac par rapport au *placebo* et au célécoxib.

Conclusion du CNHIM

Il est noté une efficacité comparable entre le célécoxib (100 mg x 2) et le diclofénac (50 mg x 3), supérieure au *placebo* dans le traitement de l'arthrose du genou.

Tableau 23 : Arthrose et polyarthrite rhumatoïde - Efficacité du célécoxib : méta-analyse (45).

Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of célécoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis : systematic review of randomised controlled trials - 2002 (45).

Méthodologie	Inclusion/ Évaluation	Résultats
<p>Objectif Déterminer l'efficacité, la tolérance gastro-intestinal du célécoxib dans le traitement de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde.</p> <p>Type d'étude Méta-analyse d'essais randomisés (9), en double aveugle. 15187 patients.</p> <p>Schéma posologique Non renseigné</p> <p>Durée de l'étude : au moins 12 semaines.</p> <p>Analyse statistique Non renseigné</p>	<p>Inclusion Patients souffrant d'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde.</p> <p>Exclusion Non renseigné.</p> <p>Évaluation * Efficacité - WOMAC (0-20) - Capacité physique (0-68) - ACR (ACR-20) - Nombre d'articulations douloureuses et gonflées.</p> <p>* Tolérance - Taux d'arrêts de traitement liés aux médicaments. - Incidence des ulcères détectés par endoscopie à S12 et S24. - Incidence des perforations et des saignements</p>	<p>9 essais ont été retenus</p> <p>* Arrêts de traitement : après 12 semaines de traitement, 56 % des patients ont arrêté l'étude par manque d'efficacité ou pour effets indésirables.</p> <p>* Efficacité du célécoxib à S12 : — <i>Dans la polyarthrite rhumatoïde :</i> - Amélioration : supériorité du célécoxib par rapport au placebo (cf réf 141)) - Efficacité comparable du célécoxib à d'autres AINS (cf Réf 54 et 14) — <i>Dans l'arthrose :</i> - Efficacité du célécoxib supérieure au placebo : amélioration des scores WOMAC (cf Réf 15 et 169). - Efficacité du célécoxib comparable à celle du naproxène (cf Réf 15 et 169) selon WOMAC.</p> <p>Tolérance * Arrêts de traitement pour effets indésirables ou autres : - plus nombreux avec le célécoxib par rapport au placebo. - moins nombreux avec le célécoxib par rapport aux autres groupe AINS. * Principaux effets indésirables dus: douleurs abdominales, dyspepsie. * Ulcères détectés par endoscopie : incidence plus faible dans le groupe célécoxib par rapport aux autres groupes AINS. * Perforation, hémorragie, obstruction : (cf étude CLASS.)</p>

Conclusion des auteurs

Le célécoxib présente une efficacité supérieure ou placebo, comparable au naproxène et au diclofénac.

Conclusion du CNHIM

Les données de cette méta-analyse confirment que le célécoxib entraîne moins d'effets gastro-intestinaux que les AINS classiques.

Un grand nombre de patients a été nécessaire pour évaluer l'incidence des complications gastro-intestinales.

(suite de la page 25)

- les indices globaux et validés n'ont pas été utilisés : les auteurs ont préféré extraire de ces indices intégrés certains items, et s'ils ont fait passer les questionnaires complets, n'ont pas présenté tous les résultats. Par exemple, dans l'arthrose, seule la sous-échelle de la douleur du WOMAC, voire la seule question de la douleur ressentie à la marche sur une surface plane (question n°1 du WOMAC), a été évaluée, alors que la valeur du WOMAC dans chaque groupe aurait été intéressante,

- certains essais (19, 126) n'ont fait l'objet que de communications à des congrès et leur compte-rendu (résumé) est imprécis.

* **Les critères d'évaluation de la douleur dans le cas du parécoxib sont nombreux** : soulagement de la douleur (minutes) et différence d'intensité de la douleur, délai d'apparition du soulagement (minutes), durée de l'analgésie (heures), délai avant la prise d'un médicament antalgique de recours (heures).

(suite page 31)

Tableau 24 : Arthrose et polyarthrite rhumatoïde - Efficacité du célécoxib et du rofécoxib versus placebo (105).

Cox-2 specific inhibitors in the management of osteoarthritis of the knee : a placebo-controlled, randomized, double-blind study- 2001 (105).

Méthodologie	Inclusion/ Évaluation	Résultats
<p>Objectif Évaluer l'efficacité et tolérance du célécoxib et rofécoxib dans le traitement de l'arthrose du genou par rapport au placebo.</p> <p>Type d'étude Étude randomisée en double aveugle. 182 patients.</p> <p>Schéma posologique - Groupe 1 : célécoxib 200 mg (n = 63) - Groupe 2 : rofécoxib 25 mg (n = 59) - Groupe 3 : placebo (n = 60)</p> <p>± paracétamol ± aspirine (325 mg/j maximum).</p> <p>Durée de l'étude : 6 semaines.</p> <p>Analyse statistique - Analyse en intention de traitement. - Analyse de variance (ANOVA). - Puissance = 90 %.</p>	<p>Inclusion - Âge > 40 ans. - Classe fonctionnelle I, II, III (Steinbroken). - Patients présentant une arthrose au genou.</p> <p>Exclusion - Tumeurs actives. - Pathologies rénales ou hépatiques où gastro-intestinales. - Anomalies de la coagulation. - Anomalies biologique et clinique. - Hypersensibilité aux Cox -2, sulfonamide, et aux AINS.</p> <p>Évaluation * <u>Estimation globale par le patient et le médecin</u> : de 1 (très bon) à 5.</p> <p>* <u>Efficacité</u> - Douleur évaluée par le patient (EVA 0-100 mm). - OSI : <i>Osteoarthritis Severity Index</i> (index de sévérité de l'arthrose) : échelle de 0-24. - WOMAC (24 questions).</p> <p>* <u>Tolérance</u> : recueil des effets indésirables (sévère, modérée, peu sévère).</p>	<p>* <u>Patients ayant terminé l'étude</u> : 142 patients (78 %) : - groupe 1 : 49, - groupe 2 : 49, - groupe 3 : 44.</p> <p>* <u>Efficacité</u> : - <i>Douleurs arthrosiques</i> (EVA) à S3 et S6 : - groupes 1 et 2 > groupe 3 . respectivement p = 0,018 et p = 0,012 à S3, . respectivement p = 0,003 et p = 0,002 à S6. - groupes 1 = groupe 2 . p = 0,083 à S3, . p = 0,088 à S6. - <i>Estimation globale de la maladie par patient</i>, amélioration à S6 : - groupes 1 et 2 > groupe 3 respectivement p = 0,049 et p = 0,013, - groupe 1 = groupe 2 : p = 0,55. - <i>WOMAC, amélioration de tous les scores</i> à S6 : - groupes 1 et 2 > groupe 3 respectivement p = 0,025 et p = 0,020, - groupe 1 = groupe 2 : p = 0,88. - <i>Douleur à la marche</i>, diminution sur EVA : - groupes 1 et 2 > groupe 3 . respectivement p = 0,004 et p = 0,015 à S3, . respectivement p = 0,008 et p = 0,011 à S6, - groupe 1 = groupe 2 : p = 0,69 à S3 et p = 0,97 à S6.</p> <p>Tolérance * <u>Effets indésirables les plus courants</u> : maux de tête, dyspepsie, douleurs abdominales. * <u>Principales causes d'arrêts de traitement</u> : effets gastro-intestinaux. - <u>Proportion de patients ayant eu au moins un effet indésirable</u> : groupe 2 > groupe 1 (p = 0.004), - groupe 2 > groupe 3 (p = 0,04). (il s'agissait le plus souvent de diarrhées, dyspepsie).</p>

Conclusion des auteurs

L'administration du rofécoxib (25 mg une fois /j) et du célécoxib (200 mg une fois/j) a montré une amélioration clinique significative de l'arthrose du genou.

Conclusion du CNHIM

1) Tous les critères pré-définis d'évaluation n'ont pas été donnés dans les résultats (estimation globale de la maladie par l'investigateur).

2) Cette étude montre une efficacité comparable entre le célécoxib (200 mg) et le rofécoxib (25 mg) dans le traitement de l'arthrose du genou.

Tableau 25 : Arthrose du genou - Efficacité du rofécoxib versus placebo (49).

*Effect of Specific COX-2 Inhibition in Osteoarthritis of the Knee :
A 6 Week Double Blind, Placebo Controlled Pilot Study of Rofecoxib – 1999 (49).*

Méthodologie	Inclusion/ Évaluation	Analyse statistique
<p>Objectif Déterminer l'efficacité et la sécurité d'emploi du rofécoxib chez les patients ayant une arthrose du genou.</p> <p>Type d'étude Etude randomisée en double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique (27 centres). 219 patients.</p> <p>Schéma posologique 3 groupes parallèles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe 1 : rofécoxib 25 mg /j (n = 73), - groupe 2 : rofécoxib 125 mg/j (n = 74), - groupe 3 : placebo (n = 72). <p>± paracétamol (comprimé à 325 mg) : maximum de 4.5 g sur 2 semaines sans dépasser 2.6 g/24h</p> <p>Durée de l'étude : 6 semaines.</p>	<p>Inclusion/ Évaluation</p> <p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arthrose du genou - Âge > 40 ans ; poids < 125 kg. - Douleur du genou (surtout si mouvement) depuis au moins 6 mois, partiellement soulagée par le repos. - Radiographie : pincement articulaire, ostéophytose. - Classe fonctionnelle ARA I, II ou III - Traitement par AINS bénéfique et pris régulièrement depuis au moins 25 à 30 jours avant le début de l'étude - Après arrêt de l'AINS utilisé (délai de 5 fois la demi-vie), douleur rapportée d'au moins 40 mm (EVA). <p>Exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédent d'ulcères gastro-duodénaux, de saignement ou de chirurgie gastro-intestinale. - Insuffisance rénale. - Diabète. - Maladie cardiovasculaire. - Désordre neurologique. - Maladie hépatique ou néoplasique. - Désordre de la coagulation. - Infarctus du myocarde. 	<p>Analyse statistique Analyse de covariance ANCOVA. Test de Fisher pour évaluer l'incidence des effets indésirables. Puissance = 80 %. Sous-groupes prédéfinis. Analyse en intention de traiter.</p> <p>Résultats Arrêt de traitement : 26 % au total :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe 1 = 12,3 %, - groupe 2 = 23 % (surtout pour effets indésirables), - groupe 3 = 43 % (essentiellement par manque d'efficacité). <p>* Efficacité</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupes comparables (âge moyen de 63,5 ans, 67 % : ARA II). - Critères principaux et critères secondaires : - groupe 1 <i>versus</i> groupe 2 : pas de différence significative, - groupes 1 et 2 <i>versus</i> groupe 3 : supériorité groupes 1 et 2 (p < 0,001). <p>* Tolérance :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe 2 = 56,8 %, - groupe 3 = 44 %, <p>différence non significative</p> <p>Effets spécifiques ou ayant entraînés un arrêt de traitement (groupe 2) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - oedèmes (3 arrêts de traitement) - 1 saignement gastro-intestinal - augmentation de la pression artérielle systolique : . groupe 1 = 0,2 mmHg, . groupe 2 = 5,1 mmHg, . groupe 3 = - 1,68 mmHg. <p>* Paracétamol : pas de différence significative concernant le nombre de comprimés de paracétamol utilisés entre les 3 groupes.</p>
<p>Évaluation</p> <p>* Critère principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - estimation de la réponse au traitement (sous échelle de douleur WOMAC) - estimation de la douleur par le patient (EVA) <p>* Critères secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - sous échelles de fonction physique et de raideur WOMAC, - estimation de la réponse au traitement par le patient et le médecin (échelle de Likert), - estimation globale de l'état de la maladie par l'investigateur (échelle de Likert), - estimation globale de l'état de la maladie par le patient (EVA), - pourcentage de patients dans chaque groupe, ayant arrêté le traitement par manque d'efficacité. <p>* Tolérance Recueil des effets indésirables (imputabilité codée). Examens biologiques : sang et urine.</p>		

Conclusion des auteurs

L'administration du rofécoxib 25 et 125 mg 1 fois par jour a montré une amélioration clinique significative dans l'arthrose. Cette étude confirme que l'inhibition des COX-1 n'est pas requise pour obtenir un bénéfice clinique.

Conclusion du CNHIM

Cette étude est une étude pilote mais elle est incomplète car l'efficacité du rofécoxib à 12,5 mg reste à évaluer. Le choix des doses n'a pas été défini et la comparaison est effectuée par rapport à un placebo. La dose de 125 mg a entraîné des effets indésirables plus importants notamment rénaux et circulatoires (oedèmes, augmentation de la pression artérielle). Une forte dose n'est pas plus efficace qu'une dose à 25 mg.

Tableau 26 : Arthrose du genou ou de la hanche - Efficacité du rofécoxib versus placebo (50).

Effect of rofecoxib therapy on measures of health-related quality of life in patients with osteoarthritis - 2001 (50).

Méthodologie	Inclusion/ Évaluation	Analyse statistique
<p>Objectif Mesurer l'impact du rofécoxib sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) chez des patients atteints d'arthrose du genou ou de la hanche.</p>	<p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age > 40 ans. - Patients présentant une arthrose du genou ou de la hanche. - Douleur quasi-permanente sur le dernier mois. - Critères radiologiques : pincement articulaire, ostéophytose - Classe fonctionnelle ARA I, II, III - Aggravation de la douleur à l'arrêt de l'AINS précédent. 	<p>Analyse de covariance ANCOVA. Analyse en intention de traiter.</p>
<p>Type d'étude Etude randomisée en double aveugle 672 patients</p>	<p>Exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale - Hémorragie du tractus gastro-intestinal. - Syndrome de malabsorption. - Insuffisance cardiaque classe III ou IV. - Défaillance cardiaque congestive - HTA non contrôlée. - IDM de moins de 2 ans. - Maladie hépatique active. - Antécédent récent de maladie néoplasique. - Allergie aux AINS ou au paracétamol. 	<p>Résultats</p> <p>565 (84 %) des patients ont terminé l'étude.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Scores augmentés sous rofécoxib par rapport au placebo dans tous les domaines sauf celui de la perception générale de la santé. - Augmentation des scores dose-dépendante. - Augmentation des scores dans les domaines physique et mental fortement corrélée à l'efficacité clinique.
<p>Schéma posologique 5 groupes parallèles de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe 1 : rofécoxib 5 mg 1/j (n = 149), - groupe 2 : rofécoxib 12,5 mg 1/j (n = 144), - groupe 3 : rofécoxib 25 mg 1/j (n = 137), - groupe 4 : rofécoxib 50 mg 1/j (n = 268) , - groupe 5 : placebo (n = 147). 	<p>Évaluation</p> <p>* Critère principal Echelle SF-36 : résultat sur chacun des 4 domaines "Santé Physique" (et score global PCS : <i>Physical Component Summary</i>) et des 4 domaines "Santé Mentale" (et score global MCS : <i>Mental Component Summary</i>).</p> <p>* Critères secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - comparaison aux résultats de la population américaine générale, - explorations de la relation entre efficacité clinique et amélioration de la QVLS, - efficacité clinique. 	<p>Conclusion des auteurs</p> <p>L'emploi du rofécoxib améliore significativement la qualité de vie liée à la Santé des patients arthrosiques. L'amélioration porte aussi bien sur les domaines de la santé physique que mentale et le bien-être psychologique.</p>
<p>Durée de l'étude : 6 semaines.</p>		<p>Conclusion du CNHIM</p> <p>Cette étude démontre indéniablement un gain en terme de qualité de vie liée à la santé. Des études supplémentaires sont requises afin de positionner davantage le rofécoxib dans l'arsenal thérapeutique : comparaison aux autres coxibs et aux AINS non sélectifs ; utilisation des échelles de mesure de QVLS validées en rhumatologie.</p>

(suite de la page 28)

3.4.3. Résultats

3.4.3.1. Dans l'arthrose

* Célécoxib

Dans l'arthrose, deux études de dose *versus placebo* sont disponibles (142, 166). La dose quotidienne de 40 mg s'est révélée inefficace, alors que les doses de 100 x 2 à 200 mg/j x 2 présentent une efficacité similaire. La répartition en une ou deux prises par jour n'a pas modifié les résultats (166).

Deux études *versus* autre AINS (naproxène 1 g/j) (Tableau 21) ont été publiées (14, 88).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence avec le célécoxib, y compris à haute dose (400 mg/j).

Un des essais (14) n'est pas une réelle étude d'équivalence (pas de calcul de puissance, pas de définition *a priori* de critères de comparabilité) : il ne permet pas de conclure à l'équivalence stricte des traitements testés.

Enfin, l'importance clinique des résultats observés est celle qui est classiquement observés avec les AINS : 40 % des patients ont été améliorés.

(suite page 37)

Tableau 27 : Arthrose du genou ou de la hanche - Efficacité du rofécoxib versus placebo ou ibuprofène (44).

A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis – 2000 (44).

Méthodologie	Inclusion/ Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité clinique et la tolérance du rofécoxib (12,5 mg et 25 mg /j) versus ibuprofène (800 mg x 3/j) dans l'arthrose</p> <p>Type d'étude Étude randomisée en double aveugle. 809 patients.</p> <p>Schéma posologique 4 groupes parallèles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe 1 : rofécoxib 12,5 mg (n = 244), - groupe 2 : rofécoxib 25 mg (n = 242), - groupe 3 : ibuprofène 800 mg x 3 (n = 249), - groupe 4 : placebo (n = 74). <p>± 2,6 g maximum de paracétamol</p> <p>Durée de l'étude : 6 semaines.</p> <p>Exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clairance de la créatinine < 30 ml/min. - Test de perte de sang fécal positive, syndrome de malabsorption. - HTA non contrôlée, maladie hépatique active, récente néoplasie. - Allergie au paracétamol ou aux AINS. - Prise d'aspirine, de corticoïdes, de warfarine ou de ticlopidine. - Examen clinique ou résultats biologiques anormaux - Angine de poitrine ou insuffisance cardiaque de stade III ou IV. - Infarctus du myocarde ou attaque ischémique datant de moins de 2 ans. <p>Évaluation</p> <p>* Critère principal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Douleur à la marche sur une surface plane. - Estimation globale de la réponse au traitement par le patient (Likert). - Estimation globale de l'état de la maladie par l'investigateur (EVA). <p>* Critères secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sous échelles de mobilité, de raideur, de douleur - Nombre d'arrêt de traitement pour manque d'efficacité - Quantité de paracétamol associé - Évaluation globale de la réponse au traitement par l'investigateur - Sensibilité de l'articulation. <p>* Tolérance : effets indésirables rapportés (imputabilité codée), examens biologiques : sang et urine.</p> <p>Analyse statistique Etude d'équivalence - puissance 99 % Sous-groupes prédéfinis Pour chaque critère, moyenne de toutes les mesures de la période de traitement Analyse de covariance ANCOVA</p>	<p>Inclusion/ Évaluation</p> <p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arthrose symptomatique du genou ou de la hanche contrôlée radiologiquement depuis au moins 6 mois. - Âge ≥ 40 ans. - Classe fonctionnelle ARA I, II, ou III - 2 groupes sont différenciés : <ul style="list-style-type: none"> . les utilisateurs habituels d'AINS (interruption de traitement de 5 demi-vies de l'AINS utilisé avant la pré-sélection, (EVA > 40mm et augmentation de 15 mm par rapport à la valeur de la pré-sélection, perte d'au moins 1 point sur l'échelle de Likert pour l'estimation globale de l'état de la maladie par l'investigateur), . les utilisateurs habituels de paracétamol (EVA > 40mm pour l'évaluation de la douleur et pour l'évaluation globale de la maladie par le patient, score d'évaluation par l'investigateur de l'état global de la maladie moyen, mauvais ou très mauvais). 	<p>Résultats</p> <p>88% des patients ont terminé l'étude : Arrêt de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe 1 : 7,2 % - groupe 2 : 6,4 % - groupe 3 : 12 % - groupe 2 : 14 % <p>Groupes comparables</p> <p>* Arrêts de traitement pour manque d'efficacité : moins fréquents dans les groupes 1, 2 et 3 que dans le groupe 4.</p> <p>* Efficacité des groupes 1 et 2 comparable à celle du groupe 3 durant les 6 semaines de traitement (selon les critères de comparabilité) par rapport au placebo.</p> <p>* Groupe 2 statistiquement supérieur au groupe 3 pour 2 des 3 critères principaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - estimation globale de la réponse au traitement par le patient (p = 0,005) - estimation globale de l'état de la maladie par l'investigateur (p = 0,005) <p>* Pas de différence lors de l'analyse en sous-groupes.</p> <p>Tolérance</p> <p>La comparaison entre les groupes est possible car les doses sont efficaces. Le même taux d'effets indésirables est retrouvé dans les 3 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe 1 : 50,8 %, - groupe 2 : 53,3 %, - groupe 3 : 51,8 % (dont 2 ulcères). <p>Les effets indésirables les plus retrouvés ont été :</p> <p>inconfort épigastrique, diarrhée, nausée.</p> <p>Les effets rénaux sont équivalents dans les groupes, et aucun effet indésirable spécifique est attribué aux inhibiteurs de la COX-2.</p> <p>Paracétamol : absence de différence significative pour le nombre de comprimés de paracétamol utilisés dans les 3 groupes de l'essai.</p> <p>Conclusion des auteurs</p> <p>Le rofécoxib est bien toléré avec une efficacité clinique comparable à celle d'AINS (ibuprofène) à haute dose.</p> <p>Conclusion du CNHIM</p> <p>L'efficacité du rofécoxib aux doses de 12,5 et 25 mg/j est comparable à celle de l'ibuprofène. Aucune différence statistiquement significative dans la survenue d'effets indésirables n'a été mise en évidence pour les 2 médicaments aux différentes doses, mais cela n'était pas l'objectif de l'étude.</p>

Tableau 28 : Arthrose du genou ou de la hanche - Efficacité du rofécoxib versus diclofénac (30).

Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium - 2000 (30).

Méthodologie	Inclusion/ Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité du rofécoxib versus diclofénac chez les patients arthrosiques et évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance du rofécoxib.</p> <p>Type d'étude Etude randomisée en double aveugle. 784 patients;</p> <p>Schéma posologique 3 groupes parallèles de traitement : - groupe 1 : rofécoxib 12,5 mg (n = 259) - groupe 2 : rofécoxib 25 mg (n = 257) - groupe 3 : diclofénac 50 mg (3/j) (n = 268) ± paracétamol (maximum de 2,6 g/j)</p> <p>Durée de l'étude : 1 an pour l'étude d'efficacité et de sécurité</p>	<p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients présentant une arthrose du genou ou de la hanche. - Âge > 40 ans. - Diagnostic clinique et radiologique. - L'articulation en cause doit être la principale source de douleur et d'invalidité. - Classe fonctionnelle I, II, III (Steinbroker). - 2 groupes : <ul style="list-style-type: none"> . utilisateurs d'AINS : évaluation de la douleur à la marche par EVA > 40 mm à la visite de pré-sélection et après interruption de l'AINS, augmentation > 15 mm + aggravation de l'état de la maladie selon l'investigateur, . utilisateurs de paracétamol : évaluation de la douleur à la marche par EVA > 40mm estimation globale de l'état de la maladie par l'investigateur et par le patient. 	<p>Patients ayant terminé l'étude à 1 an : 57 %. Arrêt de traitement dans les différents groupes : groupe 1 = 37,8 % ; groupe 2 = 44,7 % ; groupe 3 = 45,9 %.</p> <p>* Efficacité clinique globale : Groupes 1 et 2 = groupe 3. sauf pour 2 critères - estimation de la réponse au traitement par le patient et estimation de l'état de la maladie par l'investigateur - en faveur du groupe 3 (mais dans les limites prédéfinies de comparabilité).</p> <p>Tolérance Tous les traitements sont bien tolérés.</p> <p>* Incidence des effets indésirables similaires dans tous les groupes de traitement : - groupe 1 = 30,9 %, - groupe 2 = 30,4 %, - groupe 3 = 32,5 %.</p> <p>* Effets gastro-intestinaux les plus fréquents : nausées, diarrhées et brûlures d'estomac (pas de différence statistiquement significative entre les groupes)</p> <p>* Incidence des patients ayant arrêté l'étude pour effets indésirables similaire : - gastro-intestinaux : groupe 1 = 4,6 %, groupe 2 = 3,1 %, groupe 3 = 3,7 %, - cardiovasculaire : groupe 1 = 2,3 %, groupe 2 = 3,1 %, groupe 3 = 3,7 %.</p> <p>* Oedèmes : pas de différence significative mais un arrêt de traitement dans le groupe 1.</p>
<p>Exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Femmes enceintes. - Insuffisance rénale. - Anomalies cliniques ou biologiques - Perte de sang fécal. - HTA non contrôlée. - Infarctus du myocarde ou accident cardio-vasculaire de moins de 2 ans. - Maladie hépatique active. - Antécédent récent de maladie néoplasique. - Allergie aux AINS ou au paracétamol. - Utilisation régulière d'aspirine, de corticoïdes, de warfarine ou ticlopidine. - Angine de poitrine ou insuffisance cardiaque de classe III ou IV (les patients avec des antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal ou de saignements gastro-intestinaux ont été autorisés à participer). 		<p>Conclusion des auteurs Le rofécoxib est bien toléré et présente une efficacité clinique comparable à 150 mg de diclofénac dans l'étude d'un an (selon les critères statistiques prédéfinis). L'inhibition spécifique des COX-2 produit une efficacité thérapeutique dans l'arthrose.</p>
<p>Évaluation</p> <p>* Critères principaux : - Douleur à la marche (question 1 du WOMAC) (EVA). - Estimation globale de la réponse au traitement par le patient (Likert). - Estimation globale de l'état de la maladie par l'investigateur (Likert).</p> <p>* Critères secondaires - Estimation globale de la réponse au traitement par l'investigateur (Likert). - Estimation globale de l'état de la maladie par le patient (EVA). - Sous échelles WOMAC de douleur, de raideur, de capacité fonctionnelle (EVA). - Sensibilité de l'articulation étudiée (3 points). - Nombre de comprimés de paracétamol consommés (325 mg).</p> <p>* Tolérance Recueil des effets indésirables, évaluation de leur intensité ; imputabilité codée). Examens biologiques : sang et urine.</p> <p>Analyse statistique Etude d'équivalence suivant une analyse de covariance puissance 99 % Analyses intermédiaires programmées à S12 et S26.</p>		<p>Conclusion du CNHIM Cette étude montre une efficacité comparable entre le rofécoxib et le diclofénac. Le taux d'effets indésirables global et aussi le taux d'effets indésirables gastro-intestinaux sont comparables entre les groupes ; il n'y a donc pas de meilleure tolérance gastrique pour le rofécoxib dans cette étude à long terme, mais l'étude de la tolérance n'était pas l'objectif de cet essai. L'absence d'un groupe placebo ne permet pas d'évaluer correctement l'efficacité du traitement mais poserait un problème éthique. Aucune comparaison entre les 2 doses de rofécoxib n'a été réalisée.</p>

Tableau 29 : Arthrose du genou ou de la hanche - Efficacité du rofécoxib versus ibuprofène (131).

Rofecoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, shows sustained efficacy, comparable with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. - A 6-week and a 1-year trial in patients with osteoarthritis - 2000 (131).

Méthodologie

Objectif

Évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du rofécoxib utilisé dans l'arthrose par rapport au placebo et à d'autres AINS lors de 2 études comparatives.

Type d'étude

2 études multicentriques randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles.
Etude n°1 : 62 centres aux USA.

Schéma posologique

* Etude n°1 (n = 736)

4 groupes parallèles :

- groupe 1 = rofécoxib 12,5 mg/j (n = 219),
- groupe 2 = rofécoxib 25 mg/j (n = 227),
- groupe 3 = ibuprofène 800 mg x 3/j (n = 221),
- groupe 4 = placebo (n = 69).

± paracétamol (cp de 325 mg) si besoin.

Durée : 6 semaines.

* Etude n°2 (n = 693)

4 groupes parallèles :

- groupe 1 = rofécoxib 12,5 mg/j (n = 231),
- groupe 2 = rofécoxib 25 mg/j (n = 232),
- groupe 3 = diclofénac 50 mg x3/j (n = 230),

± paracétamol (cp de 325 mg) si besoin.

Durée : 1 an.

Inclusion/ Évaluation

Inclusion

- Arthrose du genou ou de la hanche symptomatique et radiographique.
- Âge ≥ 40 ans.
- Classe fonctionnelle ARA I, II ou III.
- Efficacité antérieure des AINS (90 %) ou du paracétamol (10 %).
- Patients précédemment soulagés par un AINS : aggravation des symptômes après une période d'arrêt de l'AINS.
- Patients précédemment soulagés par le paracétamol ayant au moins des signes modérés d'arthrose.

Exclusion

- Utilisation de corticoïde, analgésique topique, aspirine à faible dose, antiacide classique, anti-H2, inhibiteur de la pompe à protons, warfarine ou ticlopidine.
- Insuffisance rénale (cl créat < 30 ml : min).
- Saignement gastro-intestinal.
- Syndrome de malabsorption
- Angine de poitrine ou insuffisance cardiaque congestive de classe III/IV.
- Hypertension non contrôlée.
- Infarctus du myocarde.
- Attaque ischémique transitoire (< 2 ans).
- Maladie hépatique active.
- Affection néoplasique récente.
- Allergie au paracétamol ou aux AINS.
- Autre condition relevée par l'investigateur susceptible d'interférer avec la participation à l'étude, de brouiller les résultats ou de poser un risque inacceptable pour le patient.

Après S26, les analgésiques topiques ou généraux et les corticoïdes étaient autorisés pour lutter contre la douleur arthrosique.

Évaluation (Critères validés par l'OMERACT)

* Etude n°1 : évaluation à S2, S4, S6 (ou lors de l'arrêt prématuré du traitement) + 7 à 10 jours après la fin du traitement.

* Etude n°2 : Evaluation à S2, S4, S8, S12, S24, S39, S52 (ou lors de l'arrêt prématuré du traitement)

* Critères principaux d'efficacité

- Douleur à la marche sur une surface plane (question n°1 de la sous-échelle de douleur du WOMAC) : EVA 0-100 mm.
- Evaluation globale de la réponse au traitement par le patient (échelle de Likert)
- Evaluation globale de l'état de la maladie par l'investigateur (échelle de Likert)

* Critères secondaires d'efficacité

- Sous-échelles WOMAC de fonction physique, raideur et douleur : EVA 0-100 mm.
- Evaluation globale par le patient de l'état de la maladie : EVA 0-100 mm
- Pourcentage d'arrêts de traitement pour manque d'efficacité
- Nombre de comprimés de paracétamol consommés / j
- Evaluation globale de la réponse au traitement par l'investigateur (échelle de Likert).
- Sensibilité de l'articulation
- Compliance : décompte des unités retournées et décompte du nombre de cps de paracétamol consommés
- Douleur nocturne et raideur matinale (critères définis *a posteriori*)

* Tolérance : recueil des effets indésirables (intensité, imputabilité codée) ; examens biologiques : sang, urine.

Analyse statistique

Analyse en intention de traiter - Analyse de covariance (ANCOVA) - Etude d'équivalence, avec critères de comparabilité prédéfinis - Puissance 99 %. Test exact de Fischer.

Tableau 29 : Arthrose du genou ou de la hanche - Efficacité du rofécoxib versus ibuprofène (131) (suite).

Rofecoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, shows sustained efficacy, comparable with other nonsteroidal ant-inflammatory drugs. – A 6-week and a 1-year trial in patients with osteoarthritis – 2000 (131).

(suite)

Résultats

Etude n°1 :
84,9 % des patients ont terminé l'essai.

Etude n°2 :
66,5 % des patients ont terminé l'essai.

Efficacité clinique :

- Etude n°1
- Ensemble des critères sauf l'évaluation de la réponse au traitement par l'investigateur : groupes 1 et 2 = groupe 3 et > placebo (p > 0,05)
- Arrêt de traitement pour manque d'efficacité : groupes 1 et 2 > placebo (p > 0,01)
- Etude n°2
- groupes 1 et 2 = groupe 3
- résultats obtenus dans les limites prédéfinies de comparabilité
- efficacité obtenue dès la 1^{ère} visite et maintenue pendant la durée des études
- Utilisation du paracétamol :
- Etude n°1 : consommation significativement plus grande dans le groupe 4 (p < 0,001).
- Etude n°2 : groupe 2 = groupe 3 ; consommation significativement plus grande dans le groupe 1.

Tolérance

- Etude n°1 :
- Arrêts de traitement : 39, pas de différence significative entre les 4 groupes,
- effets gastro-intestinaux : 22/39,
- effets cardio-vasculaires : 4/39.
- Etude n°2 :
- Arrêts de traitement : 8, plus d'arrêts dans le groupe 3 (p < 0,05),
- effets gastro-intestinaux : 40/86,
- effets cardiovasculaires : 10/86,
- élévation des transaminases : groupe 3 : 10 versus groupes 1 et 2 (p < 0,05)

Conclusion des auteurs

Le rofécoxib est efficace dans le traitement de l'arthrose en prise quotidienne unique à 6 semaines et à 1 an de traitement. Le rofécoxib était généralement d'un emploi sûr et bien toléré par les patients arthrosiques à 6 semaines et à 1 an de traitement.

Conclusion du CNHIM

Cet essai montre que le rofécoxib est comparable aux AINS classiques sur le plan de l'efficacité, mais aussi en terme de tolérance.

Aucune différence significative, notamment concernant les effets indésirables gastro-intestinaux n'est mise en évidence (puissance trop faible).

La méthodologie d'évaluation est rendue complexe par la multiplicité et la non-hiérarchisation des critères d'évaluation censés rendre compte des différentes dimensions de l'arthrose.

Tableau 30 : Arthrose du genou - Efficacité du rofécoxib et du célécoxib versus paracétamol (59).*Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the Knee - 2002 (59).*

Méthodologie	Inclusion/ Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité du rofécoxib, célécoxib et paracétamol dans l'arthrose du genou chez l'adulte.</p> <p>Type d'étude Etude contrôlée randomisée, en groupes parallèles, multicentrique (29 centres), en double aveugle. 382 patients.</p> <p>Schéma posologique 4 groupes parallèles : - groupe 1 : rofécoxib 12,5 mg/j (n = 96) - groupe 2 : rofécoxib 25 mg/j (n = 95) - groupe 3 : célécoxib 200 mg/j (n = 97) - groupe 4 : paracétamol 4000 mg/j (n = 94)</p> <p>Durée de l'étude : 6 semaines.</p>	<p>Inclusion (critères définis par le protocole) - Âge > 40 ans. - Arthrose du genou (critères de l'<i>American College of Rheumatology</i>) depuis au moins 6 mois. - Classe fonctionnelle ACR I, II ou III. - 2 sous-groupes inclus : . Anciens utilisateurs d'AINS : EVA < 80 mm au screening ; EVA > 40 mm et une augmentation de 15 mm après arrêt de l'AINS (douleur à la marche) ; augmentation d'1 point à l'évaluation par l'investigateur (Likert) entre le screening et l'inclusion . Anciens utilisateurs exclusifs de paracétamol à haute dose (1,2 à 4 g/j) : paracétamol efficace ; score (Likert) de 2 à 4 pour l'évaluation par l'investigateur ; EVA > 40 mm au screening et à l'inclusion</p>	<p>79 % des patients ont terminé l'étude. Groupes comparables : âge moyen de 63,5 ans, 67 % : ARA II. Sous-groupes : 77 % anciens utilisateurs d'AINS ; 23 % anciens utilisateurs de paracétamol.</p> <p>* Efficacité - <i>Tous les critères d'évaluation</i> (J6 et S6) : groupe 2 > groupe 4. - <i>Douleur à la marche, douleur nocturne, douleur au repos</i> à J6 : groupe 2 > groupe 3. - <i>Douleur au repos, sous-échelles douleur et raideur et évaluation globale de la réponse au traitement par le patient</i> à S6 : groupe 2 > groupe 3.</p> <p>Tolérance - Incidence des effets indésirables gastro-intestinaux similaire dans les 4 groupes ; aucune ulcération, perforation ni hémorragie digestive. - 7 cas d'HTA. - 2 rétentions de fluides. - Aucun cas d'infarctus. - 1 choc une semaine après arrêt du rofécoxib 25 mg/j (ancien utilisateur de célécoxib). - Effets spécifiques ou ayant entraîné un arrêt de traitement : 2 œdèmes : 2 arrêts de traitement.</p>
<p>Exclusion (critères définis par le protocole) - Autre maladie arthrosique. - Résultats biologiques anormaux. - Antécédents d'allergie aux médicaments utilisés. - Hypersensibilité à l'aspirine, l'ibuprofène ou autre AINS.</p>		
<p>Évaluation Estimation de J1 à J6, puis à S6</p> <p>* Efficacité - Douleur à la marche sur une surface plane (EVA- WOMAC). - Douleur nocturne (EVA - WOMAC). - Douleur au repos (EVA - WOMAC). - Raideur matinale (EVA - WOMAC). - Sous-échelle douleur (EVA - WOMAC). - Sous-échelle raideur (EVA - WOMAC). - Sous-échelle fonction physique (EVA - WOMAC). - Estimation de la réponse au traitement par le patient (Likert)</p>		<p>Conclusion des auteurs L'administration du rofécoxib 25 mg/j est plus efficace que le paracétamol 4g/j, le célécoxib 200mg/j et le rofécoxib 12,5mg/j dans l'arthrose symptomatique du genou.</p>
<p>* Tolérance Recueil des effets indésirables (imputabilité codée) Examens biologiques et physiques</p>		<p>Conclusion du CNHIM Aucun critère principal d'évaluation n'a été défini. Les résultats globaux de l'échelle WOMAC, échelle globale validée, bien qu'administrée aux patients n'est pas analysée. La multiplicité des résultats rend l'analyse difficile. La supériorité de rofécoxib 25 mg/j (plus forte dose AMM) au célécoxib (400 mg/j) (plus forte dose AMM) n'a pas été recherchée. Cet essai semble démontrer la supériorité des inhibiteurs de la COX-2 sur le paracétamol.</p>
<p>Analyse statistique 1) analyse en sous groupe : vérification de la compatibilité des résultats avec le traitement précédent. 2) Combinaison de sous groupe et évaluation de chacun des 4 traitements. Analyse de covariance pour résultats (WOMAC). Analyse en intention de traiter. Régression logistique pour résultats Likert. Tests bilatéraux. Puissance = 65 %.</p>		

Tableau 31 : Polyarthrite rhumatoïde - Efficacité du célécoxib versus placebo - étude de doses (142).

Preliminary Study of the Safety and efficacy of SC-58635, a Novel Cyclooxygenase inhibitor - 1998 (142).

Méthodologie	Inclusion/ Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité de 3 dosages de célécoxib par rapport au <i>placebo</i> dans le traitement des signes et des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde et déterminer la dose efficace.</p> <p>Type d'étude Études d'efficacité, étude de doses. 330 patients</p> <p>Schéma posologique</p> <p>4 groupes parallèles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe 1 = célécoxib 40 mg x 2 (n = 81), - groupe 2 = célécoxib 200 mg x 2 (n = 82), - groupe 3 = célécoxib 400 mg x 2 (n = 82), - groupe 4 = <i>placebo</i> (n = 85). <p>Durée : 4 semaines.</p> <p>Analyse statistique Analyse de covariance. Test de Fisher (pour comparer le nombre d'échecs au traitement).</p>	<p>Inclusion (critères définis par le protocole)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Polyarthrite rhumatoïde en poussée. - Classe fonctionnelle Steinbroker I à III. <p>Exclusion (critères définis par le protocole)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptôme inflammatoire autre que polyarthrite. - Arthrite non inflammatoire - Prise de corticoïdes, d'antimariques - Prise d'AINS ou analgésiques (< 2 jours) sauf aspirine à dose antiagrégante. - Maladie gastro-intestinale active. - Désordre hépatique ou rénal - Trouble de la coagulation. <p>Évaluation à S1, S2 et S4</p> <ul style="list-style-type: none"> - Évaluation globale de l'état de la maladie par le patient - Évaluation globale de l'état de la maladie par l'investigateur. - Nombre d'articulations gonflées. - Nombre d'articulations douloureuses. - Durée de la raideur matinale - Classification fonctionnelle de Steinbroker. - Mesure de la protéine C réactive. - Douleur sur EVA. 	<p>* Arrêt de traitement pour échec : moins d'arrêts dans les groupes 2 et 3 que dans le groupe 4 (p < 0,030).</p> <p>* Estimation globale de la maladie par le patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - différence significative entre les groupes 1, 2, 3 et le groupe 4 et <i>placebo</i> (p < 0,001), - différence non significative entre le groupe 1 et le groupe 4 à S2 et S4. <p>* Nombre d'articulations gonflées : différence non significative entre le groupe 1 et le groupe 4 (p > 0,066).</p> <p style="text-align: center;">Conclusion des auteurs</p> <p>Les dosages de célécoxib 200 mg x 2 et 400 mg x 2 sont supérieurs au <i>placebo</i> pour tous les critères étudiés ; le dosage à 40 mg n'a pas montré de différence avec le placebo (dosage probablement inefficace dans la polyarthrite rhumatoïde).</p> <p style="text-align: center;">Conclusion du CNHIM</p> <p>Doses de 200 mg x 2 et 400 mg x 2/j retenues. Par ailleurs une comparaison avec un AINS de référence a été effectuée (29, 83).</p>

(suite de la page 31)

* **Rofécoxib**

Une étude de dose dans l'arthrose (*versus placebo*) (49) démontre l'efficacité du rofécoxib à 25 mg/j et 125 mg/j. Il n'a pas été montré de différence d'efficacité entre les deux doses.

Trois essais *versus* autres AINS - diclofénac, ibuprofène - (30, 44, 131)) ont été mis en place de façon à prouver l'équivalence des traitements testés. Celle-ci a été obtenue avec le rofécoxib (12,5 et 25 mg/j) *versus* ibuprofène (800 mg x 3/j) et diclofénac (50 mg x 3/j).

Ainsi, le rofécoxib a montré une efficacité comparable aux AINS à haute dose.

Un essai clinique a été mené pour évaluer le retentissement d'un traitement par rofécoxib à plusieurs doses pendant six semaines sur la qualité de vie liée à la santé (50). L'échelle généraliste SF-36 a été utilisée pour l'évaluation.

Tous les scores ont été améliorés de façon significative sous rofécoxib, de façon dose-dépendante, alors qu'ils sont restés stables sous *placebo*.

Les domaines touchant la santé mentale et le bien-être psychologique ont aussi été améliorés. Ces résultats, encourageants, mériteraient d'être enrichis par la comparaison aux autres coxibs et aux AINS non-sélectifs et par la passation de questionnaires spécifiques des affections rhumatologiques.

* **Rofécoxib et célécoxib versus paracétamol**

Une étude de doses comparant le célécoxib et le rofécoxib au paracétamol dans le traitement de l'arthrose symptomatique du genou a été publiée (59). L'administration du rofécoxib à la dose de 25 mg/j a montré une efficacité supérieure à celle du rofécoxib 12,5 mg/j, du célécoxib 200 mg/j et du paracétamol 4 g/j.

Cependant cette étude ne présente pas de critère principal d'évaluation et la multiplicité des résultats a rendu son analyse difficile. Par ailleurs, les doses des coxibs ne sont pas comparables à celles retenues à l'AMM.

(suite page 45)

Tableau 32 : Polyarthrite rhumatoïde - Efficacité du célécoxib versus diclofénac (54).

Celecoxib versus diclofénac in long-term management of rheumatoid arthritis : randomised double blind comparison. Lancet 1999 (54).

Méthodologie	Inclusion/ Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité et la tolérance à long terme du célécoxib <i>versus</i> diclofénac.</p> <p>Type d'étude Etude randomisée en double aveugle, groupes parallèles. Pas de <i>wash-out</i> d'AINS. 655 patients.</p> <p>Schéma posologique 2 groupes parallèles de traitement : - groupe 1 : célécoxib 200 mg x 2 (n = 326), - groupe 2 : diclofénac 75 mg x 2 (n = 329).</p> <p>Durée de l'étude : 12 semaines.</p> <p>Analyse statistique Analyse en intention de traiter + LOCF. Test de Cochran Mantel Haentzel. Analyse de covariance. Test de Fisher.</p>	<p>Inclusion/ Évaluation</p> <p>Inclusion (critères définis par le protocole) - Polyarthrite (ACR-20). - Diagnostic depuis plus de 6 mois. - Classe fonctionnelle I, II ou III. - Patients nécessitant un traitement AINS en continu mais pas de <i>wash-out</i> requis.</p> <p>Exclusion (critères définis par le protocole) - Ulcérations gastro-intestinales en cours ou saignement digestif actif - Inflammation importante. - Maladie gastro-intestinale. - Trouble de la coagulation. - Cancer (sauf patients opérés et sans récurrence depuis plus de 5 ans). - Maladie hépatique ou rénale. - Femmes enceintes ou allaitantes. - Anomalies biochimiques - Prise d'un nouveau traitement pour la polyarthrite rhumatoïde < 12 semaines. - Prise de corticoïdes injectables < 4 semaines.</p> <p>Évaluation : toutes les 4 semaines jusqu'à S24</p> <p>* Critère principal - Évaluation de la maladie par le patient et l'investigateur. - Nombre d'articulations douloureuses. - Nombre d'articulations enflées. - Endoscopie à S24 ou à l'arrêt du traitement (évaluation selon un score de 1 à 7).</p> <p>* Critères secondaires - Nombre de patients répondant au traitement selon ACR. - Nombre d'arrêts de l'essai pour effets indésirables ou manque d'efficacité. - Durée du dérouillage matinal. - Qualité de vie (HAQ) - Protéine C réactive. - Douleur (EVA).</p> <p>* Tolérance : tests biochimiques sanguins.</p>	<p>Patients ayant terminé l'essai : 60 %.</p> <p>* Groupes non comparables à J0, concernant : - l'estimation de la douleur par EVA : groupe 1 = 47,4 <i>versus</i> groupe 2 = 51,7, - la durée du dérouillage : groupe 1 = 70 <i>versus</i> groupe 2 = 98,4.</p> <p>* Efficacité - tous les critères d'efficacité : pas de différence significative - évaluation globale de la maladie par le patient et l'investigateur : légère amélioration dans les deux groupes.</p> <p>Tolérance - Effets indésirables : taux comparables dans les 2 groupes, sauf pour les douleurs abdominales : groupe 1 = 11 % <i>versus</i> groupe 2 = 21 % (p < 0,001). - Ulcères + érosions : . gastriques : groupe 1 = 18 % <i>versus</i> groupe 2 = 34 % (p < 0,001), . duodénaux : groupe 1 = 5 % <i>versus</i> groupe 2 = 11 % (p < 0,009), - Taux de sortie pour effets gastro-intestinaux : groupe 1 = 6 % <i>versus</i> groupe 2 = 16 % (p < 0,001). - Ulcère seul : . groupe 1 = 4,4 %, . groupe 2 = 15 % (p < 0,01). - Hospitalisations pour effets indésirables : groupe 2 = 5. - Diminution du taux d'hémoglobine : groupe 1 = 0,01 g/l <i>versus</i> groupe 2 = 0,24 g/l.</p> <p>Conclusion des auteurs Le célécoxib a montré une activité anti-inflammatoire et analgésique similaire au diclofénac avec moins d'ulcérations gastro-intestinales hautes, moins d'effets indésirables gastro-intestinaux et une meilleure tolérance.</p> <p>Conclusion du CNHIM Il est difficile de donner une conclusion sur l'efficacité car les groupes ne sont pas comparables après la randomisation (pour l'évaluation de la douleur et la durée de dérouillage).</p>

Tableau 33 : Polyarthrite rhumatoïde - Efficacité du célécoxib versus placebo et naproxène (143).*Anti-inflammatory and Upper Gastrointestinal Effects of celecoxib in Rheumatoid Arthritis - 1999 (143).*

Méthodologie	Inclusion/ Évaluation	Résultats
<p>Objectif Montrer que le célécoxib est efficace comme anti-inflammatoire et analgésique avec une réduction des problèmes gastro-intestinaux comparés aux AINS conventionnels dans la polyarthrite rhumatoïde.</p> <p>Type d'étude Etude contrôlée, randomisée, multicentrique en double aveugle. 1149 patients.</p> <p>Schéma posologique 5 groupes parallèles : - groupe 1 = célécoxib 100 mg x 2 (n = 240), - groupe 2 = célécoxib 200 mg x 2 (n = 235), - groupe 3 = célécoxib 400 mg x 2 (n = 218), - groupe 4 = naproxène 500 mg x 2 (n = 225), - groupe 5 = placebo (n = 231). ± aspirine (325 mg/j) ± paracétamol (2 g/j) sauf durant les 8 h précédant l'évaluation.</p> <p>Durée de l'étude : 12 semaines</p> <p>Analyse statistique Analyse de covariance + procédure de Machbery Analyse en intention de traiter. Evaluation des différents groupes par le test de Fisher. Evaluation des ulcères gastro-duodénaux et de l'efficacité et la tolérance, par le test de Cochran Mantel Haenszel- puissance 80 %. Test de Hochberg.</p>	<p>Inclusion (critères définis par le protocole) - polyarthrite rhumatoïde depuis au moins 3 mois ACR-20. - Âge > 18 ans. - Classe fonctionnelle I, II, ou III. - Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde à doses stables autorisé : corticoïdes, médicaments antirhumatismaux, méthotrexate.</p> <p>Exclusion (critères définis par le protocole) - Maladie active gastro-intestinale, rénale ou hépatique. - Troubles de la coagulation. - Cancer < 5 ans (sauf si excrèse chirurgicale). - Ulcère gastro-duodéal < 30 j. - Chirurgie gastrique ou duodénale. Les antécédents de maladie ulcéreuse n'étaient pas un motif d'exclusion.</p> <p>Évaluation à S2, S6 et S12 * Efficacité - ACR 20 % - Estimation globale de la maladie par le patient (Likert) - Estimation globale de la maladie par l'investigateur (Likert). - Estimation de la douleur par le patient (EVA) - Nombre d'articulations douloureuses - Nombre d'articulations gonflées. - Durée de la raideur matinale. - Questionnaire d'incapacité fonctionnelle - Dosage de la protéine C réactive. - Recherche <i>Helicobacter pylori</i>.</p> <p>* Tolérance Estimation à S2, S6 et S12. Evaluation endoscopique à J0 et à la fin de l'étude.</p>	<p>Patients ayant terminé l'essai : 60 %.</p> <p>* Amélioration des signes et symptômes - groupe 1, 2 et 3 > groupe 5 - groupes actifs comparables.</p> <p>* ACR 20 % : - groupe 1 : 40 % - groupe 2 : 44 % - groupe 3 : 39 % - groupe 4 : 36 % - groupe 5 : 29 %</p> <p>* Incidence des ulcères gastro-duodénaux : - groupe 1 : 6 % - groupe 2 : 4 % - groupe 3 : 6 % - groupe 4 : 26 % - groupe 5 : 4 % - groupes 1, 2 et 3 versus groupe 5 : différence non significative (p > 0,4). - groupes 1, 2, 3 et 5 significativement différents du groupe 4 (p < 0,001).</p> <p>Tolérance * Effets indésirables les plus fréquents : maux de tête, dyspepsie, infection respiratoire haute et douleurs abdominales.</p> <p>* Incidence des effets gastro-intestinaux : - groupe 1 : 28 % - groupe 2 : 25 % - groupe 3 : 26 % - groupe 4 : 31 % - groupe 5 : 19%</p> <p>* Incidence des oedèmes et de l'hypertension : faible dans tous les groupes (0 à 2 %).</p> <p>Conclusion des auteurs Dans cette étude, tous les dosages de célécoxib sont efficaces dans la polyarthrite rhumatoïde et on retrouve moins d'ulcère à l'endoscopie qu'avec le naproxène.</p> <p>Conclusion du CNHIM Cette étude montre que la dose de célécoxib de 400 mg x 2 n'a pas montré de meilleure efficacité que la dose à 200 mg x 2. Le pourcentage d'ulcère gastro-duodéal n'est pas différent avec la dose la plus élevée et est équivalent à celui du placebo ; il n'y a donc pas d'effet dose sur ce critère.</p> <p>Remarque : l'inclusion-confir-mation de polyarthrite rhumatoïde symptomatique se fait après un sevrage de 2-7 jours des AINS (≥ 6 articulations douloureuses et augmentation de 20 %, ≥ 3 articulations tuméfiées, raideur matinal ≥ 45 minutes ou douleur sur EVA ≥ 40 mm).</p>

Tableau 34 : Polyarthrite rhumatoïde - Efficacité du rofécoxib versus placebo (137).

The Safety Profile, Tolerability, and Effective Dose Range of Rofecoxib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis - 1999 (137).

Méthodologie	Inclusion/ Évaluation	Résultats
<p>Objectif Évaluer le profil de sécurité, la tolérance et la dose efficace du rofécoxib administré une fois par jour dans la polyarthrite rhumatoïde .</p> <p>Type d'étude Etude en double aveugle contre placebo. 658 patients. 79 centres aux Etats Unis.</p> <p>Schéma posologique - Groupe 1 = Rofécoxib 5 mg (n = 158 patients). - Groupe 2 = Rofécoxib 25 mg (n = 171 patients). - Groupe 3 = Rofécoxib 50 mg (n = 158 patients). - Groupe 4 = placebo (n = 168 patients). ± paracétamol (comprimés à 325 mg)</p> <p>Durée de l'étude : 8 semaines.</p> <p>Analyse statistique Test de Fischer</p>	<p>Inclusion/ Évaluation</p> <p>Inclusion (critères définis par le protocole) - Âge > 18 ans. - Polyarthrite rhumatoïde (ACR-20). (un traitement stable durant les 6 derniers mois avec certains médicaments, comme les sels d'or, sulfadiazine, azathioprine, D pénicillamine, hydrochloroquine).</p> <p>Exclusion (critères définis par le protocole) - Lupus érythémateux. - Spondylarthrite. - Polymyalgie. - Maladie de Paget. - Ulcérations ou saignements gastro-intestinaux. - Diabète non équilibré. - Maladie cardiovasculaire récente. - Cancer. - Trouble hépatique. - Clairance à la créatinine < 30ml/min. - ALAT > 1.5 fois la normale. - Allergie au paracétamol, aspirine ou AINS. - Bronchoconstriction associée à des polypes.</p> <p>Évaluation * <u>De la maladie</u> : EVA > 40 mm et augmentation de 15 mm par rapport à la valeur de la pré-sélection. * <u>De l'efficacité de la tolérance</u> après 2, 4 et 8 semaines de traitement : - nombre de patients répondant au traitement selon ACR-20, - estimation globale de la maladie par le patient (EVA); - estimation globale de la maladie par l'investigateur (Likert), - nombre d'articulations douloureuses, - nombre d'articulations gonflées, - questionnaire d'incapacité fonctionnelle, - dosage de la protéine C réactive.</p>	<p>Groupes comparables Patients ayant terminés l'étude : 82,8 %</p> <p>* <u>Nombre de patients répondant au traitement selon ACR-20</u> : - groupe 1 : 33,5 % (p non significatif) - groupe 2 : 43,9 % (p = 0,0025) - groupe 3 : 49,7 % (p = 0,001) - groupe 4 : 31,7 %</p> <p>* <u>Estimation de la douleur par le patient</u> : - groupe 1 = groupe 4, - groupes 2 et 3 > groupe 4 (p < 0,001).</p> <p>* <u>Estimation de l'activité de la maladie par le patient et par l'investigateur</u> : - groupe 1 = groupe 4, - groupes 2 et 3 > groupe 4 (p < 0,001)</p> <p>* <u>Consommation de paracétamol à S8</u> : moins dans groupes 1, 2 et 3 (p < 0,001).</p> <p>Tolérance * <u>Arrêts de traitement pour événement gastro-intestinal</u> : - groupe 1 : 1,3 % (p non significatif), - groupe 2 : 1,8 %, - groupe 3 : 0 %, - groupe 4 : 0 %.</p> <p>* <u>Œdèmes des extrémités</u> : - groupe 1 : 1,3 %, p non significatif - groupe 2 : 2,3 % - groupe 3 : 2,5 %, - groupe 4 : 1,2 %.</p> <p>* <u>Hypertension</u> : - groupe 1 : 0 %, p non significatif - groupe 2 : 2,9 % , - groupe 3 : 3,1 % , - groupe 4 : 1,2 %.</p> <p>Conclusion des auteurs Le traitement avec le rofécoxib est bien toléré et entraîne une amélioration clinique des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde.</p> <p>Conclusion du CNHIM C'est une étude de phase II pour déterminer la dose efficace du rofécoxib dans la polyarthrite rhumatoïde. Des études à plus long terme et avec des comparateurs (AINS et autres coxibs) sont nécessaires pour confirmer ces données.</p>

Tableau 35 : Douleurs aiguës post-opératoires - Efficacité du parécoxib versus placebo et kétorolac (43).

A double blind, randomized comparaison of IM and IV administered parecoxib sodium versus ketorolac and placebo in post oral surgery pain model - 2001 (43).

Méthodologie	Inclusion/ Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité du parécoxib IV et IM dans les douleurs aiguës post-opératoires (avulsion d'au moins deux dents de sagesse + curetage osseux).</p> <p>Type d'étude Etude contrôlée randomisée, double aveugle, en groupes parallèles, monocentrique. 304 patients.</p> <p>Schéma posologique En prise unique 6 groupes parallèles : - groupe 1 : parécoxib 20 mg IM (n = 51), - groupe 2 : parécoxib 20 mg IV (n = 50), - groupe 3 : parécoxib 40 mg IM (n = 50), - groupe 4 : parécoxib 40 mg IV (n = 51), - groupe 5 : kétorolac 60 mg IM (n = 51), - groupe 6 : placebo (n = 51).</p> <p>Durée de l'étude : 24heures</p> <p>Analyse statistique 1) Analyse en intention de traiter. 2) Calcul des effectifs pour une puissance 80 %. 3) Méthode Kaplan Meier et test de log rank pour le soulagement de la douleur. 4) Analyse de covariance pour l'intensité de la douleur et l'évaluation globale du traitement.</p>	<p>Inclusion Douleur supérieure à 50 mm sur l'échelle de douleur utilisé dans les 6 heures après la chirurgie.</p> <p>Exclusion - Antécédent d'ulcère gastro-intestinal dans les 6 mois précédents. - Saignement dans les 6 derniers mois. - Autres antécédents gastro-intestinaux. - Grossesse. - Utilisation d'antalgiques, antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques, tranquillisants, hypnotiques, sédatifs, AINS ou corticoïdes dans les 6 heures précédant la chirurgie.</p> <p>Évaluation - Intensité de la douleur (Echelle à 4 points). - Soulagement de la douleur (Echelle à 5 points). - Délai d'apparition du soulagement (min) : réduction de la douleur et douleur non perceptible. - Délai de recours à une nouvelle médication (h). - Jugement global du médicament par le patient (Echelle à 5 points). - Tolérance : . recueil des effets indésirables , . examens biologiques et physique.</p>	<p>* Intensité et soulagement de la douleur : - supériorité des groupes 1, 2, 3, 4 et 5 par rapport au groupe 6 (p < 0,05), - égalité des formes IM et IV du parécoxib.</p> <p>* Délai d'apparition du soulagement : - groupes 1, 2, 3, 4 et 5 : 13 minutes en moyenne, - groupe 6 : 24 heures (p ≤ 0,05).</p> <p>* Durée d'action : groupes 1, 2, 3, et 4 > groupe 5.</p> <p>* Délai de recours à une nouvelle médication : plus rapide avec la forme IV qu'IM, mais la différence est non significative : - groupe 1 = 9 h 20 - groupe 2 = 7 h 03 - groupe 3 = 21 h 43 - groupe 4 = 15 h 39</p> <p>* Mesure de l'intensité et du soulagement de la douleur : - dans les premières mesures (< 5 h) : groupe 5 > groupe 4, - fin de mesure (12 - 24 h) : groupes 1 et 3 > groupe 5 (p < 0,05).</p> <p>Tolérance Effets indésirables gastro-intestinaux : même incidence quel que soit le groupe ; aucune ulcération, perforation ni hémorragie digestive.</p> <p>Conclusion des auteurs L'administration du parécoxib IV ou IM prouve son activité antalgique. Le parécoxib 40 mg est comparable au kétorolac 60 mg mais a une durée d'action plus longue.</p> <p>Conclusion du CNHIM Les critères d'évaluation sont nombreux. Cet article montre l'efficacité à court terme (24 h) du parécoxib. Le comparateur kétorolac n'est plus commercialisé en France ; les doses employées sont élevées. Le kétoprofène aurait été un meilleur comparateur.</p>

Tableau 36 : Douleurs aiguës post-opératoires - Efficacité du parécoxib versus placebo, kétorolac et morphine (19).*Parecoxib sodium effectively treats post laparotomy pain - (19).*

Méthodologie	Évaluation	Résultats
<p>Objectif Etude d'efficacité du parécoxib dans les douleurs post-opératoire s après hystérectomie. Comparaison avec kétorolac et morphine.</p> <p>Type d'étude Etude contrôlée randomisée, double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique (6). 2 phases. 209 patients.</p> <p>Schéma posologique En prise multiple, 6 groupes parallèles * <u>Dose initiale en dose unique</u> - groupe 1 : parécoxib 20 mg IV (n = 41), - groupe 2 : parécoxib 40 mg IV (n = 41), - groupe 3 : kétorolac 30 mg IM (n = 42), - groupe 4 : morphine 4 mg IV (n = 40) - groupe 5 : placebo IV (n = 45). * <u>Phase de dose multiple (4 j)</u> : - groupe 1 : parécoxib IV max 80 mg/j - groupe 2 : kétorolac IV max 120 mg/j</p> <p>Durée de l'étude 24 heures puis 4 jours.</p>	<p>Évaluation - Intensité de la douleur (échelle EVA). - Soulagement de la douleur - Délai d'apparition du soulagement (min) : réduction de la douleur et douleur non perceptible. - Délai de recours à une nouvelle médication (h). - Jugement global du médicament par le patient (échelle à 5 points). - Tolérance : . recueil des effets indésirables, . examens biologiques et physiques.</p> <p>Analyse statistique Non renseigné (poster)</p>	<p>Résultats</p> <p>1) Phase initiale * <u>Soulagement et intensité de la douleur</u> : - groupes 1, 2, 3, 4 > groupe 5, - groupe 3 = groupe 2, - groupe 1 = groupe 4 - groupe 2 > groupe 4. * <u>Délai de recours à une nouvelle médication</u> - groupe 1 = 6 h 05, - groupe 2 = 6 h 20, - groupe 5 = 2 h 50. * <u>Jugement global du médicament par le patient</u> : "bon, excellent médicament" - groupe 1 = 59 %, - groupe 2 = 88 %, - groupe 3 = 80 %, - groupe 4 = 61 %, - groupe 5 = 42 %.</p> <p>2) Phase tardive (4 j) Les deux groupes ont la même efficacité aux doses maximales préconisées.</p>
<p>Conclusion des auteurs En dose unique, l'efficacité du parécoxib 40 mg IV est supérieure à celle du placebo et de la morphine 4 mg. L'efficacité du parécoxib 20 mg est similaire à celle de la morphine 4 mg. Le parécoxib 40 mg est d'efficacité similaire par rapport au kétorolac 30 mg IV sur la douleur post-opératoire en chirurgie gynécologique. En dose multiple le parécoxib 40 mg x 2/j et 20 mg x 4/j est d'efficacité similaire ou kétorolac 120 mg.</p> <p>Conclusion du CNHIM Le parécoxib est comparé à de faibles doses de morphine et au kétorolac (plus commercialisé en France) à la dose maximale recommandée.</p>		

Tableau 37 : Douleurs aiguës post-opératoires - Efficacité du parécoxib versus placebo, kétorolac et morphine (126)*A comparative analgesic efficacy study of parecoxib sodium, a new injectable cox-2 inhibitor, in post orthopedic surgery patients 2001 - (126).*

Méthodologie	Inclusion/ Évaluation	Résultats																		
<p>Objectif Comparer l'efficacité antalgique du parécoxib IV dans les douleurs post-opératoire d'une chirurgie orthopédique au kétorolac et à la morphine IV.</p> <p>Type d'étude Etude contrôlée randomisée, double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique. 208 patients.</p> <p>Schéma posologique En prise unique, 5 groupes parallèles : - groupe 1 = parécoxib 20 mg (n = 45), - groupe 2 = parécoxib 40 mg IV (n = 42), - groupe 3 = kétorolac 30 mg IM (n = 42), - groupe 4 = morphine 4 mg IV (n = 42), - groupe 5 = placebo IV (n = 39).</p> <p>Durée de l'étude : 24 heures.</p>	<p>Évaluation - Intensité de la douleur (EVA 100 mm). - Soulagement de la douleur. - Délai d'apparition du soulagement (min) : réduction de la douleur et douleur non perceptible. - Délai de recours à une nouvelle médication (h). - Jugement global du médicament par le patient (échelle à 5 points). - Tolérance : . recueil des effets indésirables . examens biologiques et physiques.</p> <p>Analyse statistique 1) Analyse en covariance. 2) Test de Log rank. 3) Méthode Kaplan Meier.</p>	<p>Résultats</p> <p>* <u>Efficacité clinique</u> : groupe 1 = groupe 4 ; groupe 2 > groupes 1 et 4 ; groupe 2 = groupe 3 au début de l'analgésie et dans la durée de l'analgésie. * <u>Délai de soulagement de la douleur (a), délai de recours à une nouvelle médication (b)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>(a)</th> <th>(b)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>- groupe 1</td> <td>27'</td> <td>3 h 09</td> </tr> <tr> <td>- groupe 2</td> <td>11'</td> <td>5 h 10</td> </tr> <tr> <td>- groupe 3</td> <td>12'</td> <td>4 h 35</td> </tr> <tr> <td>- groupe 4</td> <td>15'</td> <td>2 h 17</td> </tr> <tr> <td>- groupe 5</td> <td>131'</td> <td>1 h 48</td> </tr> </tbody> </table> <p>* <u>Tolérance</u> : fièvre, céphalées, nausées, vomissements et prurits.</p> <p>Conclusion des auteurs. Le parécoxib 20 mg IV a une efficacité similaire au kétorolac et supérieure à celles de la morphine et du placebo. Conclusion du CNHIM Les doses de morphine utilisées sont faibles.</p>		(a)	(b)	- groupe 1	27'	3 h 09	- groupe 2	11'	5 h 10	- groupe 3	12'	4 h 35	- groupe 4	15'	2 h 17	- groupe 5	131'	1 h 48
	(a)	(b)																		
- groupe 1	27'	3 h 09																		
- groupe 2	11'	5 h 10																		
- groupe 3	12'	4 h 35																		
- groupe 4	15'	2 h 17																		
- groupe 5	131'	1 h 48																		

Tableau 38 : Douleurs aiguës post-opératoires - Efficacité du parécoxib versus bupivacaïne et midazolam (73).**Parecoxib sodium has opioid-sparing effects in patients undergoing total knee arthroplasty under spinal anaesthesia - 2003 (73).**

Méthodologie	Inclusion/ Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'épargne morphinique et la tolérance clinique de parécoxib 20 mg x 2 et parécoxib 40 mg x 2 sur une période de 48 heures suivant une prothèse totale de genou (modèle de douleur sévère).</p> <p>Type d'étude Etude randomisée en double aveugle, contre placebo. Patients inclus : 195.</p> <p>Schéma posologique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe 1 : parécoxib 20 mg x 2 (n = 65) - Groupe 2 : parécoxib 40 mg x 2 (n = 67) - Groupe 3 : placebo (n=63) <p>Durée de l'étude : 48 heures après l'intervention.</p> <p>Analyse statistique Analyse en intention de traiter. Dose cumulée de morphine : ANOVA.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Délai d'apparition de l'analgésie, délai de recours à la morphine : courbes de survie Kaplan-Meier. - Proportion de patients nécessitant un recours à la morphine, évaluation globale du traitement : Cochran-Mantel-Haenszel. 	<p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sujets \geq 18 ans, en bonne santé (ASA 1-3). - Prothèse totale de genou unilatérale sous anesthésie loco-régionale. - Absence de grossesse et d'allaitement. <p>Exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reprise de prothèse, intervention en urgence ou suite à un traumatisme. - Asthme ou bronchospasme nécessitant un traitement corticoïde. - Maladie inflammatoire de l'intestin. - Pathologie hépatique ou rénale. - Trouble de la coagulation. - Saignement ou ulcération digestive haute dans les 2 mois précédant l'intervention. - Prise d'AINS à longue durée d'action dans les 4 jours précédant l'intervention. - Prise d'antidépresseurs, d'analgésiques narcotiques, d'anti-histaminiques, d'anxiolytiques, d'hypnotiques, de sédatifs, d'AINS ou de corticoïdes dans les 24 heures précédant l'intervention. <p>Évaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intensité douloureuse (échelle discrète) à 2, 4, 6, 9, 12, 18, 24, 36 et 48 h. - Évaluation globale de l'analgésique par le patient à 24 h et 48 h (échelle discrète). - Consommation cumulée de morphine (PCA). - Proportion des patients nécessitant un recours à la morphine. - Délais jusqu'à la première et la dernière dose de morphine - Incidence des effets indésirables. 	<p>Résultats</p> <p>* Épargne morphinique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dose cumulée de morphine sur 24 heures : groupe 1 = 36,7 mg ; groupe 2 = 31,4 mg ; groupe 3 = 43,5 mg. - Épargne morphinique moyenne significative des groupes 1 (-15,6 %) et 2 (-27,8 %) versus groupe 3. - Réduction significative sur l'ensemble de la durée de l'étude : <ul style="list-style-type: none"> . à 9 et 24 h pour le groupe 1 versus groupe 3 (p < 0,05). . à 6 h du groupe 2 versus groupe 3 (p < 0,004) - Proportion de patients nécessitant un recours à la morphine : plus faible pour les groupes 1 et 2 versus groupe 3, à partir de 4 h, différence significative pour le groupe 2 à 9-12 h (p = 0,011) - Délai médian à la première dose de morphine (1,3-2,02 h) et à la dernière dose de morphine (44-46,3 h) : les 3 groupes sont comparables. <p>* Intensité de la douleur</p> <ul style="list-style-type: none"> - Parécoxib co-administré avec la morphine apporte un soulagement plus important que la morphine seule sur toute la période de l'étude. - Réduction d'intensité de la douleur : groupes 1 et 2 > 3 à 6 h, 24 h, 36 h (p < 0,05) - Sur l'ensemble de la durée de l'étude : Groupes 1 et 2 : pas de différence significative. <p>* Évaluation globale de l'antalgique par les patients</p> <ul style="list-style-type: none"> - A 24 h, scores de satisfaction patient : groupes 1 et 2 > groupe 3 (p < 0,018) - A 48 h, traitement jugé "bon" ou "excellent" par les patients : <ul style="list-style-type: none"> . groupe 1 : 84 % (p = 0,083), . groupe 2 : 92 % (p = 0,004), . groupe 3 : 70 %. <p>* Tolérance</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidence globale des effets indésirables : similaire dans les 3 groupes de traitement - Gravité des effets indésirables : faible à modérée dans plus de 85% des cas - Incidence de la fièvre est significativement plus faible dans le groupe 2 que dans le groupe 3 (1,5 % vs 19 %, p < 0,001).
Conclusion		
<p>Parécoxib a démontré son efficacité antalgique dans plusieurs modèles de douleurs post-opératoires ; la survenue de l'analgésie est rapide et la durée d'action est longue. Dans cette étude, le parécoxib permet de diminuer les doses de morphine associée lorsqu'il est administré pendant 48 heures chez des patients ayant subi une prothèse totale de genou, modèle reconnu pour entraîner des douleurs sévères.</p>		

Tableau 39 : Douleurs aiguës post-opératoires - Efficacité du parécoxib versus placebo et morphine (13).

Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynecologic laparotomy surgery - 2002 (13).

Méthodologie	Inclusion/ Évaluation	Résultats
<p>Objectif Tester si le parécoxib est au moins aussi efficace et aussi bien toléré qu'un AINS classique injectable, le kétorolac, dans la prise en charge de la douleur post-opératoire après chirurgie gynécologique par laparotomie.</p> <p>Type d'étude Étude randomisée en double aveugle, contre placebo, en groupes parallèles. 202 patients inclus.</p> <p>Schéma posologique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe 1 : parécoxib 20 mg dose unique IV (n = 39) - Groupe 2 : parécoxib 40 mg dose unique IV (n = 38) - Groupe 3 : kétorolac 30 mg dose unique IV (n = 41) - Groupe 4 : morphine 4 mg (n = 42) - Groupe 5 : placebo (n=42) <p>Durée de l'étude : 24 heures</p> <p>Analyse statistique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Puissance de l'étude (pour la comparaison parécoxib versus placebo) : 80%, erreur de type I : 0,025. - Efficacité : analyse en intention de traiter. - Délai d'apparition de l'analgésie et délai de recours à un autre antalgique : analyse de survie (Kaplan-Meier, test du log rank). - Scores de différence d'intensité douloureuse et évaluation patient : ANCOVA. - Soulagement de la douleur : ANOVA. 	<p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Femmes âgées de 18 à 64 ans. - Hystérectomie ou myomectomie par voie abdominale. - Douleur modérée à sévère avec EVA \geq 45 mm dans les 6 h après arrêt de la PCA. <p>Exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chirurgie plus traumatisante que l'hystérectomie ou la myomectomie seules. - Antécédents d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinale < 30 jours. - Problèmes gastro-intestinaux. - Prise d'analgésiques (dont neuroleptiques), antipsychotiques ou corticostéroïdes autres que ceux nécessaires à la chirurgie dans les 6 heures précédant l'intervention (ou plus si médicaments à effet prolongé). - Hypersensibilité aux AINS, anti-cox2, opiacés ou tout agent analgésique pouvant interagir avec les produits de l'étude. - Cancer (autre que carcinome à cellules basales ou carcinome utérin métastatique) < 2 ans. <p>Évaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Douleur (échelle discrète + EVA, délais de survenue mesurés par chronomètre). - Incidence des effets indésirables. 	<p>Résultats</p> <p>* <u>Délai médian d'apparition de l'analgésie</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe 1 = 23 min [IC 95% 11 min-24 h] (chez 66 % des patients), - groupe 2 = 14 min [IC 95% 9-28 min] (chez 76% des patients), - groupe 3 = 10 min [IC 95% 9-14 min] (chez 93% des patients), - groupe 4 = 23 min [IC 95% 6 min-24 h] (chez 55% des patients), - groupe 5 = >24 h (chez 36 % des patients). <ul style="list-style-type: none"> - groupe 1 = groupe 2. - groupe 2 = groupe 3 - groupes 1 et 2 = groupe 4 - groupe 3 = groupe 4. <p>* <u>Délai médian de recours à un autre antalgique</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe 1 = 6 h 10 min [IC 95% 3:54-7:58] (chez 92% des patients), - groupe 2 = 6 h 30 min [IC 95 % 4:35-9:19] (chez 87% des patients), - groupe 3 = 6 h 00 min [IC 95% 5:17-7:45] (chez 93% des patients), - groupe 4 = 2 h 36 min [IC 95% 2:09-4:14] (chez 95% des patients), - groupe 5 = 1 h 50 min [IC 95% 1:40-3:05](chez 97% des patients). <p>* <u>Soulagement de la douleur (PID - SPID -PR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe 1, 2 et 3 > groupe 5 (p \leq 0,05) lors de la plupart des évaluations. - Groupes 1 et 2 = groupe 3. <p>* <u>Évaluation globale par les patients</u> Appréciation globale bonne ou excellente :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe 1 = 73 % ; groupe 2 = 61 % ; - groupe 3 = 78% ; groupe 4 = 44 % ; - groupe 5 = 16 %. <p>Tolérance</p> <ul style="list-style-type: none"> - La majorité des effets indésirables ont été considérés comme légers à modérés. - Fièvre : groupe 1 = 0 % ; groupe 2 = 5 % versus groupe 6 = 24 % et groupe 3 = 15 % (p < 0,05). - Somnolence et tachycardie plus nombreuses dans le groupe 4 que dans le groupe parécoxib 2 - Pas d'augmentation de la fréquence des effets indésirables avec l'augmentation des doses de parécoxib.
Conclusion		
<p>Des doses uniques de 20 et 40 mg de parécoxib ont une efficacité analgésique comparable et sont bien tolérées après chirurgie par laparotomie. Le parécoxib est aussi efficace que le kétorolac 30 mg IV et supérieur à la morphine 4 mg.</p>		

(suite de la page 37)

3.4.3.2. Dans la polyarthrite rhumatoïde

* Célécoxib

Lors d'une étude de dose *versus placebo* (142), le dosage de célécoxib à 40 mg x 2 / j a été jugé inefficace, tandis que les doses de 200 et 400 mg x 2 / j se sont révélées supérieures au *placebo*. Il n'a pas été montré de différence d'efficacité entre ces deux doses. Néanmoins des doses de 400 mg x 2/j sont nécessaires pour certains patients.

Une étude *versus* autre AINS (diclofénac à libération prolongée 75 mg x 2 / j) (54) n'a pas montré de différence statistiquement significative avec le célécoxib à haute dose (200 mg x 2 / j). La réduction de la douleur mesurée par EVA a été modérée (- 6,6 mm dans le groupe célécoxib ; - 8,6 mm dans le groupe diclofénac). Il s'agissait de polyarthrite déjà traitées par AINS. Au cours d'une étude *versus* naproxène (500 mg x 2 / j) (141), le célécoxib (200, 400 mg x 2 / j) a montré une efficacité supérieure au *placebo*, comparable au naproxène sur l'ensemble des critères étudiés.

Comme dans le cas du naproxène, cette amélioration est cependant à nuancer car le pourcentage de patients répondant aux critères de l'ACR 20 % n'est augmenté que de 10 % par rapport au *placebo* (≈ 40 % *versus* ≈ 30 %) ; la douleur n'est pas annihilée, puisqu'en moyenne, les patients la cotent encore autour de 45 à 50. Le dosage 100 mg x 2 / j ne s'est pas distingué du *placebo* selon l'évaluation de l'investigateur ou en termes de qualité de vie (HAQ).

Le célécoxib n'a pas montré de supériorité en terme d'efficacité sur les autres AINS prescrits en traitement symptomatique à action immédiate dans l'arthrose ou la polyarthrite rhumatoïde. L'efficacité du traitement peut être améliorée par le passage de 200 à 400 mg/j. L'augmentation à 800 mg/j ne semble par contre pas apporter un bénéfice supérieur.

* Rofécoxib

Seule une étude de doses a été réalisée *versus placebo* et a permis de montrer que les posologies utilisées dans la polyarthrite rhumatoïde sont les mêmes que dans l'arthrose (137).

3.4.3.3. Douleurs postopératoires

Le parécoxib à 20 mg et 40 mg par voie IM ou IV apparaît d'une efficacité antalgique supérieure au *placebo* dans les études, avec une légère supériorité du 40 mg en terme de durée d'action (43). Il n'a pas été montré de supériorité du parécoxib 40 mg par rapport au kétorolac 30 mg (19). L'effet antalgique de parécoxib 40 mg est supérieur à la morphine 4 mg (19).

Ces études ne portent que sur les chirurgies gynécologique, dentaire et orthopédique (126), mais pas encore sur les chirurgies digestives ou la chirurgie "lourde".

Des études comparatives avec des substances actives commercialisées et utilisées en France dans le traitement symptomatique des douleurs postopératoire tel que le kétoprofène ou le paracétamol injectable, auraient permis une meilleure évaluation et une possible amélioration. Ces études avec le paracétamol sont en cours.

3.5. Tolérance

En bref

Sur le plan de la tolérance gastro-intestinale, les résultats des essais de phase II et III montrent en général une meilleure tolérance digestive que celle observée avec les AINS non sélectifs de la COX-2 (notamment lors des études endoscopiques). Cependant, la diminution, voire l'absence très attendue des effets indésirables digestifs ne concerne pas tous les effets gastro-intestinaux. Sur le plan de la tolérance cardiaque, il a été mis en évidence avec le rofécoxib des effets indésirables à type d'hypertension, d'œdème, mais pas de thrombose. Bien que les quelques études publiées à ce jour ne montrent pas de toxicité cardiovasculaire du célécoxib, l'absence d'un éventuel effet classe reste à vérifier.

Il existe une toxicité dermatologique, rash avec le célécoxib et le métabolite actif du parécoxib (le valdécoxib) et syndrome de Lyell avec le parécoxib.

3.5.1. Études cliniques

Tableaux 40 à 42 (et 43 à 62)

Tableau 40 : Célécoxib - études de tolérance.

Tolérance gastro-intestinale				
Réf	Comparateur	Indications	Durée	Page
(142)	naproxène	Sujets sains	7 jours	47
(141)	ibuprofène diclofénac	Arthrose Polyarthrite rhumatoïde	6 mois	48
(15)	naproxène	Arthrose Polyarthrite rhumatoïde	12 semaines	49
(62)	naproxène, ibuprofène diclofénac	Arthrose Polyarthrite rhumatoïde	24 semaines	50
(31)	diclofénac, oméprazole <i>placebo</i>	Arthrose	6 mois	51
(106)	AINS	Patient âgé	11 mois	52

Tolérance cardio-rénale				
(107)	naproxène	Patient âgé	3 ans	52
(163)	ibuprofène, diclofénac	arthrose polyarthrite	—	53
(129)	naproxène	—	—	54
(162)	aspirine	patient âgé, HTA, arthrose	—	55
(159)	aspirine	patient âgé, HTA, arthrose	6 semaines	62

Agrégation plaquettaire				
(142)	aspirine	Sujets sains	7 jours	47
(98)	naproxène	Sujets sains	10 jours	63

Tableau 41 : Rofécocixib - études de tolérance.

Réf	Comparateur	Indications	Durée	Page
(97)	ibuprofène	Sujets sains	7 jours	57
(94)	ibuprofène	Arthrose	6 mois	58
(23)	naproxène	Polyarthrite	12 mois	59
(95)	ibuprofène, nabumétone	Arthrose	6 semaines	60
Tolérance cardiorénale				
(155)	AINS	NR	1 an	63
(162)	aspirine	patient âgé, HTA, arthrose	NR	55
(159)	aspirine	patient âgé, HTA, arthrose	6 semaines	62

Tableau 42 : Parécocixib - études de tolérance.

Tolérance gastro-intestinale				
Réf	Comparateur	Indications	Durée	Page
(147)	kétorolac/ placebo	Sujets sains	7 jours	61
Agrégation plaquettaire				
(120)	kétorolac/ placebo	Sujets sains	8 jours	65

3.5.2. Tolérance gastro-intestinale

3.5.2.1. Généralités

Les AINS appartiennent à une des classes thérapeutiques les plus prescrites, mais ils présentent des effets indésirables digestifs responsables chez l'homme de lésions gastro-duodénales à type d'érosion ou d'ulcères.

Les effets indésirables graves de type perforation, ulcère gastrique et hémorragie sont rares (entre 0.1 et 1 %). Cependant, la fréquence d'utilisation des AINS est très importante et représente donc un réel problème de santé publique.

Au niveau de la muqueuse gastro-intestinale, la synthèse des prostaglandines gastro-protectrices dépend essentiellement de l'activité COX-1. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 devraient ainsi, avoir une meilleure tolérance digestive. Des essais, réalisés chez l'animal (rat, chien, ouistiti) ont montré cette meilleure tolérance digestive : pas d'ulcères gastro-duodénaux à des doses nettement supérieures aux doses anti-inflammatoires. Au vu de ces résultats, des études cliniques ont été menées chez l'homme (16, 121)

3.5.2.2. Essais cliniques

* Études chez le volontaire sain

— Études endoscopiques

Des études endoscopiques ont montré un taux d'ulcères et d'érosions statistiquement supérieur avec les AINS conventionnels par rapport aux inhibiteurs sélectifs de la COX-2.

L'incidence des d'ulcères et des érosions a été comparable entre le *placebo* et le rofécocixib à des doses allant jusqu'à 250 mg/j (96, 97).

Ces études endoscopiques présentent des limites puisqu'elles ne sont pas corrélées avec des données cliniques. Avec le célécoxib, il n'est pas noté d'augmentation du nombre d'ulcère en fonction de la dose.

— Étude de la perte de sang fécal (74)

Un essai comparatif *versus placebo* entre rofécocixib (25 et 50 mg) et ibuprofène (500 mg x 3) a été mené chez 67 sujets durant 4 semaines. Son objectif a été d'estimer les micro-saignements gastro-intestinaux à l'aide de globules rouges marqués au 51Cr. Les résultats ont montré une perte de sang fécal statistiquement supérieure dans le groupe ibuprofène par rapport au rofécocixib (4,2 % *versus* 2,6 %, $p < 0,001$).

Les 2 dosages de rofécocixib (25 et 50 mg) s'avèrent similaires entre eux et équivalents au *placebo*.

Cette technique permet surtout l'évaluation des saignements de la muqueuse gastro-intestinale basse mais est limitée pour l'évaluation de la muqueuse gastro-intestinale haute.

— Mesure de la perméabilité intestinale (20) :

Un essai comparatif *versus placebo* entre rofécocixib (25 et 50 mg) et indométacine a été mené chez 39 sujets durant une semaine. L'administration orale de marqueurs (51Cr EDTA et L-rhamnose) et leur mesure urinaire ont permis d'évaluer la perméabilité intestinale.

Le rofécocixib a présenté des résultats comparables au *placebo* ($p > 0,115$) tandis que l'indométacine a augmentée la perméabilité intestinale par rapport au rofécocixib ($p < 0,001$). Cette technique présente des limites, puisqu'elle ne permet pas d'estimer les lésions de la muqueuse gastrique et du côlon.

* Études chez les patients atteints d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde

— Deux études endoscopiques comparatives ont montré que l'incidence des ulcères gastro-duodénaux est plus faible dans les groupes coxibs que dans les groupes AINS.

- Une étude de 430 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, sur une durée de 24 semaines, a montré un taux d'ulcère gastro-duodénaux inférieur dans le groupe célécoxib (4 %) par rapport au groupe diclofénac (15 % ($p < 0,001$)) (99).

- Une étude de 742 patients arthrosiques, sur une durée de 24 semaines, a montré que le taux d'incidence cumulative des ulcère gastro-duodénaux de diamètre supérieur ou égal à 3 mm est significativement plus faible avec le rofécocixib (12,5 et 25 mg) qu'avec l'ibuprofène : 4,1 et 7,3 % *versus* 27,7 % ($p < 0,001$) et statistiquement équivalent à celui observé avec le *placebo* (9,9 %) (94).

Ces études endoscopiques évaluent uniquement les ulcères et non l'ensemble des complications digestives et ne sont pas corrélées avec les signes cliniques, mais ces études n'ont pas été construites dans ce but.

Remarque : la présence d'une infection à *Helicobacter pylori* n'a pas induit plus de lésions gastro-intestinales.

— Lors de deux méta-analyses étudiant les complications digestives (perforations, ulcères, saignements), les résultats observés entre coxibs et AINS sont moins nets que précédemment (différence en valeur absolue faible) :

- avec le célécoxib (11008 patients arthrosiques ou atteints de polyarthrite rhumatoïde), l'incidence annuelle des complications endoscopiques est de 0,2 % *versus* 1,68 % avec les AINS ($p = 0,002$) (62),

- avec le rofécoxib (5435 patients arthrosiques), l'incidence annuelle des complications cliniques est de 1,3 % *versus* 1,8 % avec les AINS ($p = 0,046$) (95).

— Les résultats de l'étude CLASS (8059 patients arthrosiques ou atteints de polyarthrite rhumatoïde) (141) montrent pour le célécoxib une incidence annuelle des complications de 0,76 % et de 1,45 % pour les AINS ($p = 0,09$). La différence entre les trai-

tements n'est statistiquement significative, seulement si toutes les manifestations ulcéreuses (symptômes et complications) sont prises en compte (2,08 % *versus* 3,54 % ; $p = 0,02$). Sur les complications d'ulcères qui constituaient le critère principal de cet essai, la différence entre le célécoxib et les 2 autres AINS n'est pas plus significative à 6 mois ($p = 0,09$) qu'au terme de l'étude ($p = 0,45$). Les résultats qui étaient significatifs à 6 mois et qui ne sont plus significatifs au terme de l'étude concernent les complications d'ulcères du sous groupe de patients n'ayant pas reçu d'aspirine. L'ensemble des autres résultats restent significatifs. Les résultats à 12 et 15 mois, récemment publiés (FDA), montrent une meilleure tolérance digestive du célécoxib *versus* diclofénac (22,7 %/27,1 %, $p = 0,0002$) et une meilleure efficacité ou compliance du célécoxib *versus* ibuprofène (32,0 %/41,4 %, $p < 0,0001$) (sur le critère sortie d'étude pour effet indésirable).

— L'étude VIGOR a comparé l'utilisation du rofécoxib (50 mg/j) au naproxène (500 mg, 2 fois/j), sur une période d'un an chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

(suite page 49)

Tableau 43 : Célécoxib - Tolérance gastro-intestinale *versus* naproxène et placebo chez des sujets sains (142)

Preliminary Study of the Safety and efficacy of SC-58635, a Novel Cyclooxygenase inhibitor - 1998 (142).

Méthodologie	Inclusion (critères définis par le protocole)	Résultats
<p>Objectif Comparer l'effet sur la muqueuse gastro-intestinale du célécoxib <i>versus</i> naproxène et placebo par endoscopie.</p> <p>Type d'étude Double aveugle, groupes parallèles Age des patients : non renseigné. 128 volontaires sains ont été évalués.</p> <p>Schéma posologique 4 groupes parallèles : - groupe 1 : célécoxib 100 mg x 2 (n = 32), - groupe 2 : célécoxib 200 mg x 2 (n = 32), - groupe 3 : naproxène 500 mg x 2 (n = 32) - groupe 4 : placebo (n = 32)</p> <p>Durée de l'étude 1 semaine</p> <p>Analyse statistique Test de Cochran Mantel Haentzel.</p>	<p>Inclusion (critères définis par le protocole) - Sujets sains. - Endoscopie normale.</p> <p>Exclusion (critères définis par le protocole) - Inflammation, ulcère, érosion, pétéchie ou saignement gastro-intestinal à l'endoscopie. - Maladie gastro-intestinale active. - Maladie chronique. - Symptômes gastro-intestinaux. - Prise d'AINS, antiulcères, antiacides, corticoïdes, antibiotiques < 2 semaines</p> <p>Évaluation à J7 (endoscopie 2 à 4 h après la dernière prise) Graduation des résultats de 0 (muqueuse normale) à 7 (ulcère) : - grade 1 : 1 à 10 pétéchies ; - grade 2 : > 10 pétéchies ; - grade 3 : 1 à 5 érosions ; - grade 4 : 6 à 10 érosions ; - grade 5 : 11 à 25 érosions ; - grade 6 : > 25 érosions ; - grade 7 : ulcère.</p>	<p>Résultats</p> <p>* Ulcère gastrique : - groupe 1, 2 et 4 : aucun, - groupe 3 : 19 % ($p = 0,011$).</p> <p>* Incidence des érosions gastriques et/ou ulcères (grade 3 à 7) : - groupe 1, 2 et 4 : 9 à 13 %, - groupe 3 : 72 % ($p < 0,011$)</p> <p>* Incidence des érosions duodénales (aucun ulcère n'a été retrouvé dans tous les groupes de traitement) : - groupe 1 : 0 %, - groupe 2 : 6 %, - groupe 3 : 19 %, - groupe 4 : 3 %. - groupe 3 > groupes 1, 2 et 4 ($p < 0,047$).</p> <p>* Tolérance autre - Incidence globale des effets indésirables similaires entre les groupes. - Arrêts de traitements : pas d'effet-dose</p> <p>Conclusion des auteurs Moins d'effets gastro-intestinaux avec célécoxib qu'avec naproxène.</p> <p>Conclusion du CNHIM Etude endoscopique sur sujets sains qui montre une moins grande fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux du célécoxib. Les érosions gastriques semblent plus importantes que les érosions duodénales.</p>

Tableau 44 : Célécoxib - Tolérance gastro-intestinale versus ibuprofène et diclofénac chez des sujets atteints d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde (141).

Gastrointestinal Toxicity With célécoxib vs Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis – Etude CLASS - 2000 (141).

Méthodologie	Inclusion (critères définis par le protocole)	Résultats
<p>Objectif Déterminer si le célécoxib est associé à une incidence d'effets indésirables gastro-intestinaux plus faible que celle des AINS conventionnels.</p> <p>Type d'étude Etude randomisée, multicentrique, en double aveugle. 7968 patients.</p> <p>Schéma posologique 2 études menées en parallèle : - groupe 1 : célécoxib 400 mg x 2 (n = 3987), - groupe 2 : ibuprofène 800 mg x 3 (n = 1985), - groupe 3 : diclofénac 75 mg x 2 (n = 1996). ± aspirine 325 mg/j (20 % des patients).</p> <p>Durée de l'étude : 6 mois au minimum (étude de morbidité 12 à 15 mois).</p> <p>Analyse statistique Analyse en intention de traiter test du log-rank - puissance 85 %.</p> <p>Remarque. L'endoscopie a été encouragée à chaque fois que l'investigateur le jugeait nécessaire ce qui a entraîné des taux de sortie - avant que la complication ne survienne - supérieure à ce qui était attendu.</p>	<p>Inclusion (critères définis par le protocole) - Age > 18 ans - Diagnostic d'arthrose (72 % des patients) ou de polyarthrite rhumatoïde (28 % des patients) depuis au moins 3 mois.</p> <p>Exclusion (critères définis par le protocole) - Maladie gastro-intestinale active. - Troubles rénaux, hépatiques ou de la coagulation. - Cancer < 5 ans. - Ulcérations gastriques ou duodénales < 30 j. - Antécédent de chirurgie gastrique ou duodénale. - Allergie aux anti COX-2, aux sulfamides, à l'ibuprofène ou au diclofénac. - Femme enceinte ou allaitante.</p> <p>Évaluation * Critère principal Incidence des complications d'ulcères (saignements, perforations, obstructions). * Critères secondaires - Incidence des ulcères gastro-intestinaux symptomatiques. - Incidence des autres effets indésirables.</p>	<p>Patients évalués et âges moyens - groupe 1 : 1441 patients-année et âge moyen de 60,6 [20-89], - groupe 2 et 3 : 1384 patients-année et âge moyen de 59,8 [18-90].</p> <p>* <u>Incidence annualisée du taux de complications d'ulcères gastro-intestinaux</u> : - Pour tous les patients : . groupe 1 : 0,76 % . groupe 2 et 3 : 1,45 % (p = 0,09). - Pour les patients sans aspirine : . groupe 1 : 0,4 % . groupe 2 et 3 : 1,27 % (p = 0,04). - Pour les patients avec aspirine : . groupe 1 : 2,01 % . groupe 2 et 3 : 2,12 % (p = 0,92).</p> <p>* <u>Incidence annualisée du taux de complications d'ulcères gastro-intestinaux combinés avec les ulcères symptomatiques</u> : - Pour tous les patients : . groupe 1 : 2,08 %, . groupe 2 et 3 : 3,54 % (p = 0,02). - Pour les patients sans aspirine : . groupe 1 : 1,4 %, . groupe 2 et 3 : 2,91 % (p = 0,02). - Pour les patients avec aspirine : . groupe 1 : 4,7 %, . groupe 2 et 3 : 6 % (p = 0,49).</p> <p>* <u>Tolérance autre</u> - Meilleure tolérance du célécoxib versus AINS sur les effets : . gastro-intestinaux : groupe 1 = 31,4 % versus groupe 2 = 36,8 % (p ≤ 0,05) . hépatiques : groupe 1 = 0,6 % versus groupe 2 = 2,3 % (p ≤ 0,05) . hématologiques : groupe 1 = 3,1 % versus groupe 2 = 6 % (p ≤ 0,05) . et rénaux : groupe 1 = 5 % versus groupe 2 = 6,6 % (p ≤ 0,05)</p> <p>- Résultats similaires pour les effets cardio-vasculaires : 0,9 % versus 1 %.</p> <p>- Prurit et rash cutané : 7,5 % versus 4,1 % (p < 0,05).</p>
Conclusion des auteurs		
<p>Le célécoxib, utilisé à 2 et 4 fois la dose thérapeutique, entraîne moins d'effets indésirables gastro-intestinaux hauts combinés que les AINS. La différence entre les traitements disparaît chez les patients prenant de l'aspirine.</p>		
Conclusion du CNHIM		
<p>Cet essai a fait l'objet d'une polémique en juin 2002 car les résultats montrés sont ceux à 6 mois (qui ne montrent une différence significative entre le célécoxib et les AINS que lorsque les ulcères symptomatiques sont pris en compte en plus des complications). Les résultats à 12 et 15 mois, récemment publiés, montrent une meilleure tolérance digestive du célécoxib versus diclofénac et une meilleure efficacité ou compliance du célécoxib versus ibuprofène (sur le critère sortie d'étude pour effet indésirable). Cependant 20% des patients de l'étude prennent de l'aspirine à visée prophylactique mais qui est néfaste au niveau de la tolérance gastrique. Au niveau cardiovasculaire le célécoxib ne présente pas une toxicité supérieure aux AINS. Par contre, le célécoxib semble avoir une moins bonne tolérance dermatologique que les AINS traditionnels.</p>		

Tableau 45 : Tolérance gastro-intestinale - Célécoxib versus naproxène et placebo chez des sujets atteints d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde (15).

Upper Gastrointestinal Tolerability of célécoxib, a COX-2 Specific Inhibitor, Compared to Naproxen and Placebo - 2000 (15).

Méthodologie	Inclusion (critères définis par le protocole)	Résultats
<p>Objectif Déterminer la tolérance gastro-intestinale haute du célécoxib, versus naproxène et placebo chez les patients traités pour arthrose et polyarthrite rhumatoïde.</p> <p>Type d'étude Analyse combinée de 5 études randomisées, en double aveugle (arthrose du genou = 2, arthrose de la hanche = 1, polyarthrite rhumatoïde = 1) avec placebo et bras AINS. 5615 patients</p> <p>Schéma posologique - groupe 1 : célécoxib 50 mg x 2 (n = 690) (uniquement dans l'arthrose), - groupe 2 : célécoxib 100 mg x 2 (n = 1131), - groupe 3 : célécoxib 200 mg x 2 (n = 1125), - groupe 4 : célécoxib 400 mg x 2 (n = 434) (uniquement dans la polyarthrite rhumatoïde), - groupe 5 : naproxène 500 mg x 2 (n = 1099), - groupe 6 : placebo (n = 1136). ± aspirine (325 mg/j) comme anti-agrégant plaquettaire ± paracétamol (2 g/j) ± prednisolone 10 mg/j (polyarthrite rhumatoïde)</p> <p>Durée de l'étude : 12 semaines.</p>	<p>Exclusion - Maladie gastro-intestinale, hépatique ou rénale. - Trouble de la coagulation. - Cancer. - Autre forme d'arthrite inflammatoire. - Utilisation d'autres AINS, de corticoïdes, d'anticoagulants, d'anti-H2, de misoprostol, d'inhibiteurs de la pompe à protons.</p> <p>Évaluation Estimation de l'efficacité et de la tolérance à S2, S6 et S12. - Critère principal : incidence cumulée des douleurs abdominales, dyspepsie, nausée (modéré à sévère) Recueil des effets indésirables (imputabilité codée). - Examens biologiques : sang et urine.</p> <p>Analyse statistique test du Log rank. Kaplan Meier</p>	<p>* <u>Nombre de patients évalués et âge moyen des patients (écart type) :</u> - groupe 1 (n = 409) : 59,1 ans (11,9), - groupe 2 (n = 673) : 61,7 ans (11,1), - groupe 3 (n = 702) : 59,1 ans (12), - groupe 4 (n = 263) : 54 ans (12,1), - groupe 5 (n = 672) : 59,9 ans (12), - groupe 6 (n = 476) : non renseigné.</p> <p>* <u>Incidence cumulée des 3 effets indésirables à 12 semaines : douleurs abdominales, dyspepsie, nausée (faible, modéré ou sévère) :</u> - groupe 1 : 17,4 %, - groupe 2 : 17,5 %, - groupe 3 : 18,6 %, - groupe 4 : 15,6 %, - groupe 5 : 24 %, - groupe 6 : 18,3 %. Groupes 1, 2, 3 > groupe 5 (p ≤ 0,005).</p> <p>* <u>Dyspepsie :</u> groupe 4 = groupe 5 (p = 0,09).</p> <p>* <u>Douleur abdominale :</u> groupe 2 = groupe 5 (p = 0,07), groupe 1 = groupe 5 (p = 0,15).</p> <p>* <u>Nausée :</u> groupe 5 = groupes 1, 2, 3 et 4 0,07 < p < 0,32.</p> <p>* Arrêts de traitement pour effets gastro-intestinaux : groupe 5 = 4,9 % versus groupes 1, 2, 3, 4 = 1,6 à 2,6 % (p < 0,05).</p>

Conclusion des auteurs

La tolérance gastro-intestinale haute du célécoxib est supérieure au naproxène. Une relation effet-dose entre célécoxib et les symptômes gastro-intestinaux hauts n'est pas apparente.

Conclusion du CNHIM

Cette étude présente certaines faiblesses :

- prise en compte uniquement des effets bénins gastro-intestinaux (mais qui sont à l'origine des arrêts de traitement),
- l'analyse des résultats fait état en incidence cumulée des effets indésirables faibles, modérées et sévères contrairement à ce qui avait été prévu initialement (uniquement modérées et sévères),
- de plus en incidence cumulée, le naproxène présente plus d'effets indésirables que le célécoxib mais par rapport à chaque critère pris séparément, la différence entre les traitements est moins significative.

(suite de la page 47)

Elle a mis en évidence une différence significative dans la survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux hauts confirmés (p < 0,001) en faveur du rofécoxib (23). Une étude (92) montre que le rofécoxib présente moitié moins de complications digestives basses que les AINS classiques.

— Au cours des études d'efficacité, les effets indésirables de type dyspepsie, nausée, diarrhée, brûlures d'estomac ont été équivalents entre les groupes traités par célécoxib et naproxène et les groupes traités par rofécoxib et diclofénac (30, 141), bien que cette étude (étude d'équivalence d'efficacité) n'ait pas été construite pour mettre en évidence une éventuelle différence.

(suite page 50)

Tableau 46 : Tolérance gastro-intestinale- Célécoxib, Méta-analyse, étude des complications gastro-intestinales chez des sujets atteints d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde (62).*Reduced Risk of Upper Gastrointestinal Ulcer Complications With célécoxib, A Novel COX-2 Inhibitor - 2000 (62).*

Méthodologie	Inclusion (critères définis par le protocole)	Résultats
<p>Objectif Estimer le taux de complications d'ulcères gastro-intestinaux supérieurs (saignements, perforations, obstructions) associé au célécoxib, et le comparer au taux associé aux AINS.</p> <p>Type d'étude - <u>Études contrôlées</u>. 14 études multicentriques, randomisées, en double aveugle dont 5 essais avec étude endoscopique pour évaluer la sécurité gastro-intestinale. Méta-analyse. 11008 patients. - <u>1 étude à long terme en ouvert</u> (pour estimer l'efficacité et la sécurité du célécoxib dans le traitement de l'arthrose). 5155 patients.</p> <p>Schéma posologique * <u>Études contrôlées</u> - groupe 1 : célécoxib 25-400 mg x 2/j (n = 6376) - groupe 2 : AINS (n = 2768) : . naproxène 500 mg x 2/j . ibuprofène 800 mg x 3/j . diclofénac 50 ou 75 mg x 2/j - groupe 3 : placebo (n = 1864) + ou - aspirine 325 mg/j en prophylaxie cardiovasculaire * <u>Étude en ouvert</u> : célécoxib 100-400 (n = 5155)</p> <p>Durée de l'étude - Études contrôlées : 2 à 24 semaines. - Étude en ouvert : 2 ans.</p>	<p>Exclusion - Comorbidités. - Maladies gastro-intestinales actives. - Cancers.</p> <p>Évaluation Complications d'ulcères gastro-intestinaux hauts (saignements, perforations, obstructions) confirmés par endoscopie ou radiologie.</p> <p>Analyse statistique Test du Log-rank Kaplan Meier</p> <p>Conclusion des auteurs L'incidence des complications d'ulcères gastro-intestinaux est 8 fois plus faible avec le célécoxib qu'avec les AINS.</p> <p>Conclusion du CNHIM Les essais ne sont pas définis aussi bien pour la durée que pour les critères principaux. Il y a modélisation à un an pour avoir une différence significative pour les effets gastro-intestinaux.</p>	<p>* <u>Complications d'ulcères gastro-intestinaux hauts</u> 20/ 215 complications potentielles ont été jugées complications telles que définies dans le protocole : - dans les études contrôlées : 11, - dans l'étude à long terme : 9.</p> <p>* <u>Incidence des complications des ulcères gastro-intestinaux (à 12 semaines)</u> — <u>Études contrôlées</u> : - groupe 1 : 0,03 % (2 cas), - groupe 2 : 0,33 % (9 cas), - groupe 3 : 0 %. Incidence annuelle : - groupe 1 : 0,2 %, - groupe 2 : 1,68 % (p = 0,002). — <u>Etude en ouvert</u> : 0,17 % (incidence annuelle : 0,18 %).</p>

Dans cette même étude et par rapport aux AINS comparateurs, l'incidence d'un ensemble prédéfini d'événements indésirables gastro-intestinaux imputés au rofécoxib a été inférieur sur une période de 12 mois. Il faut des études plus importantes en nombre de patients ou des méta-analyses pour mettre en évidence un bénéfice sur ce type d'effets indésirables. Il n'y a pas de données à long terme pour établir l'incidence des complications graves gastro-intestinales hautes.

* **Études chez les patients traités en postopératoire**

Des difficultés ont été rencontrées dans les études de tolérance du parécoxib utilisant le kétorolac comme comparateur : seuls 17 sujets ont été inclus au lieu de 160 du fait de grand nombre d'effets gastro-duodénaux apparaissant chez les sujets sous kétorolac 60 mg/j (66). Les traitements ont été de courte durée, les essais thérapeutiques ne durant que 5 jours maximum.

Dans une étude, 90 % des volontaires sains sous kétorolac ont présenté un ulcère gastrique et/ou une érosion de l'estomac *versus* 14 % dans le groupe traité par le parécoxib (147).

* **En résumé**

Les coxibs semblent présenter une meilleure tolérance digestive que les AINS conventionnels, mais ils ne sont pas dépourvus d'effets indésirables gastro-intestinaux. Lors de toutes les études analysées, les AINS sont toujours utilisés à dose maximale. Une évaluation de la tolérance digestive des coxibs *versus* AINS à faible dose est à poursuivre (62).

La même prudence qu'avec les AINS conventionnels, devra être observée chez les patients à risque.

3.5.2.3. Cas de pharmacovigilance publiés

La FDA a répertorié aux Etats Unis, en octobre 2000, 1300 cas de saignements, d'occlusions, de perforations ou de sténoses, dont 73 décès chez des patients prenant du rofécoxib (37 cas) ou du célécoxib (36 cas).

Tableau 47 : Tolérance gastro-intestinal - Célécoxib (31).

Polyarthrite rhumatoïde : données épidémiologiques, devenir à long terme et coût de la prise en charge - 2000 (31).

Méthodologie	Inclusion	Résultats
<p>Objectif Montrer que le traitement par célécoxib n'est pas inférieur à celui de l'association diclofénac + oméprazole dans la réduction du risque de saignements fréquents d'ulcères chez les patients à haut risque.</p> <p>Type d'étude Etude prospective randomisée en double aveugle. 290 patients.</p> <p>Schéma posologique 2 groupes de traitement : - Groupe 1 : célécoxib 200 mg 2 x /j + placebo 1 x/j (n =144) - Groupe 2 : diclofénac 75 mg 2 x /j + oméprazole 20 mg/j (n = 143)</p> <p>Durée de l'étude 6 mois.</p>	<p>Inclusion - Patients utilisant des AINS pour le traitement de l'arthrose et ayant déjà eu des saignements d'ulcères (confirmés par endoscopie). - Test <i>Helicobacter pylori</i> négatif.</p> <p>Exclusion - L'utilisation d'anticoagulants, de corticoïdes. - Antécédents de chirurgie gastrique ou duodénale. - Insuffisance rénale. - Cancer?</p> <p>Évaluation Critère principal : saignement d'ulcère fréquent pendant les 6 mois (hématémèse ou méléna)</p> <p>Analyse statistique - Analyse en intention de traiter. - Kaplan Meier (critère principal).</p>	<p>Résultats</p> <p>* <u>Prise d'au moins 70 % du traitement prescrit</u> : groupe 1 et 2 = 92 %.</p> <p>* <u>Arrêts de traitement</u> :</p> <p>— <i>Au total</i> . groupe 1 = 13,3 % . groupe 2 = 11,9% (p non renseigné)</p> <p>— <i>Pour manque d'efficacité</i> : . groupe 1 = 2,8 %, . groupe 2 = 2,1% (p non renseigné).</p> <p>* <u>Patients ayant des saignements d'ulcère fréquent</u> :</p> <p>. groupe 1 = 7, . groupe 2 = 9.</p> <p>* <u>Probabilité de saignement dans les 6 mois</u> :</p> <p>. groupe 1 = 4,9 %, . groupe 2 = 6,4 %.</p> <p>Tolérance Effets indésirables rénaux (hypertension, oedème périphérique, insuffisance rénale) : - groupe 1 = 24,3 % - groupe 2 = 30,8 %</p>
<p>Conclusion des auteurs Parmi les patients ayant un récent épisode de saignement d'ulcère, le traitement avec célécoxib était aussi efficace que l'association avec prévention de saignement. Les effets rénaux sont communs chez les patients à haut risque recevant célécoxib ou diclofénac + oméprazole.</p>		
<p>Conclusion du CNHIM Cette étude montre que le célécoxib a une protection gastro-intestinale équivalente à celle de l'association diclofénac + oméprazole chez les patients à haut risque de saignements.</p>		

20 % de ces patients décédés avaient des antécédents d'ulcère gastrique, 10 % des antécédents de saignement gastro-intestinal et 23 % aucun élément suggérant un risque accru de complications gastro-intestinales mis à part l'âge (79 ans d'âge moyen) (157).

De même l'agence du médicament britannique durant l'année 2001 rapporte un taux de perforations, d'ulcérations et de saignements de 8,4 et 9,0 pour 100 000 prescriptions, pour le rofécoxib et le célécoxib respectivement (119).

Un cas de sténose au niveau du côlon a été observé avec le célécoxib (51).

3.5.2.4 Conclusion

Les résultats des essais pratiqués en phase II et III sont en général probants sur le gain en tolérance digestive.

Par contre, les résultats de l'étude CLASS et VIGOR doivent être discutés dans la mesure où se sont des études de tolérance qui ont été demandées par la FDA et qui ont été réalisées au double de la posologie maximum autorisée en France, c'est-à-dire 2 x 400 mg pour le célécoxib et 2 x 25 mg pour le rofécoxib.

En ce qui concerne le résultat de l'étude CLASS à six mois, il y a une supériorité du célécoxib sur les comparateurs dans la sous population qui ne prend pas d'aspirine.

Chez les sujets recevant célécoxib + aspirine, il n'est pas retrouvé de gain de tolérance digestive, c'est-à-dire que l'association d'un inhibiteur spécifique de Cox2 et d'un inhibiteur de Cox1 donne les mêmes résultats sur la muqueuse digestive que les AINS classiques.

(suite page 53)

Tableau 48 : Tolérance gastro-intestinale - Célécoxib (106)

Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional-non-steroidal anti-inflammatory drugs - 2002 (106).

Méthodologie	Inclusion	Résultats
<p>Objectif Comparer le taux d'hémorragies gastro-intestinales chez des sujets âgés recevant des coxibs ou des AINS conventionnels.</p> <p>Type d'étude Etude rétrospective. 140000 patients.</p> <p>Schéma posologique - AINS (n = 5391) - Diclofénac + misoprostol (n = 5087) - Rofécoxib n= 14583 - Célécoxib (n=18908)</p> <p>Cohorte de patients sélectionnés non exposés aux AINS (n = 100000).</p> <p>Durée de l'étude 11 mois</p>	<p>Inclusion - Âge ≥ 66 ans - Pour les patients traités : au moins 2 prescriptions successives d'AINS avec au moins 30 jours de traitement.</p> <p>Exclusion Non renseigné.</p> <p>Évaluation Analyse temps événement utilisant des modèles Cox aléatoires proportionnels avec le groupe contrôle comme référence.</p> <p>Analyse statistique Non renseigné</p> <p>Conclusion des auteurs Il y a moins de risques d'hémorragies gastro-intestinales hautes avec les inhibiteurs de la COX-2 qu'avec les AINS conventionnels.</p> <p>Conclusion du CNHIM Il s'agit d'une étude rétrospective d'observation avec des groupes non équivalents (plus de femmes dans les groupes COX-2 ; plus de traitements gastro-protecteurs dans les groupes COX-2).</p>	<p>Par rapport aux groupes contrôles une augmentation en terme de risque des hémorragies digestives hautes a été observée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour les utilisateurs d'AINS [RR4], - pour les utilisateurs de diclofénac + misoprostol (RR3) - pour les utilisateurs de rofécoxib (RR1,9) - mais pas pour le célécoxib (RR1) <p>Par rapport au célécoxib une augmentation en terme de risque des hémorragies digestives hautes a été observée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour les utilisateurs d'AINS (RR4,4) - pour les utilisateurs de diclofénac + misoprostol (RR3,2) - pour les utilisateurs de rofécoxib (RR1,9) <p>Par rapport au rofécoxib, seuls les utilisateurs d'AINS ont un risque plus important (RR1.9).</p>

Tableau 49 : Tolérance cardio-rénale - Célécoxib (107)

Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen, on short-term risk of acute myocardial infarction in elderly - 2003 (107).

Méthodologie	Inclusion	Résultats
<p>Objectif Comparer le pourcentage d'infarctus du myocarde chez les patients âgés traités par coxibs, naproxène ou autre AINS.</p> <p>Type d'étude Etude rétrospective.</p> <p>Schéma posologique - Célécoxib (n=15271) - Rofécoxib (n=12156) - Naproxène (n=5669) - AINS (n=33868)</p> <p>Cohorte non exposée aux AINS (n = 100000)</p> <p>Durée de l'étude : 3 ans .</p>	<p>Inclusion Âge > 66 ans</p> <p>Exclusion : non renseigné.</p> <p>Évaluation : non renseigné.</p> <p>Analyse statistique modèles Cox aléatoires proportionnels</p> <p>Conclusion Les résultats de cette étude d'observation ne montrent pas d'augmentation du risque d'infarctus du myocarde à court terme chez les patients traités par anti-cox -2. Par ailleurs, les résultats ne permettent pas de conclure à une réduction de ce risque avec le naproxène.</p>	<p>Par rapport aux groupes contrôles, le risque d'infarctus du myocarde n'est pas plus important avec les groupes de traitement (pas de différence significative)</p>

Tableau 50 : Tolérance cardio-rénale - Célécoxib (163)

Comparison of thromboembolic events in patients treated with célécoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac - 2002 (163).

Méthodologie	Résultats
<p>Objectif Déterminer l'incidence des évènements thromboemboliques sévères chez des patients traités par célécoxib <i>versus</i> ibuprofène ou diclofénac : étude des données de l'étude CLASS.</p> <p>Type d'étude Analyse des données de l'étude CLASS (Silverstein). Concerne les 40 % des patients qui avaient des antécédents de pathologies cardiovasculaires dans tous les groupes de traitement.</p> <p>Schéma posologique groupe célécoxib : NR groupe ibuprofène : NR groupe diclofénac : NR</p>	<p>Résultats</p> <p>* <u>Évènements thromboemboliques sévères</u> : définis comme ayant entraîné une hospitalisation, significatifs (notables médicalement).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas de différences significatives entre les groupes traités par célécoxib et ceux traités par AINS pour l'ensemble des évènements. - Quand les évènements sont regroupés en différentes classes - évènements cardiaque, cérébrovasculaires, vasculaires périphériques - il n'y a pas de différences significatives entre les 3 groupes, <ul style="list-style-type: none"> . sauf pour les évènements cérébrovasculaires, moins d'évènements dans le groupe célécoxib ($p < 0,05$) par rapport aux groupes AINS, . et pour les arrêts cardiaques : moins d'arrêt cardiaque avec le célécoxib par rapport au diclofénac. <p>* <u>Analyse en sous-groupe pour les patients ne prenant pas d'aspirine</u> (l'aspirine protéger contre les évènements thromboemboliques) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pas de différences significatives entre les 3 groupes pour l'ensemble des évènements et pour les différentes catégories sauf pour les arrêts cardiaque : incidence moins grande dans les groupes traités par célécoxib par rapport au diclofénac ($p < 0,05$). - analyse de Kaplan-Meier : pas de différence au cours du temps de l'incidence des évènements cardiovasculaires associés au célécoxib par rapport aux AINS et par rapport au diclofénac pris séparément. <p>* <u>Autres évènements indésirables cardiovasculaires</u> : l'incidence de l'HTA (des accidents survenu en aggravation d'une HTA persistante) est moins importante des groupes célécoxib / groupe AINS = pour les patients ne prenant pas d'aspirine.</p> <p>Conclusion</p> <p>Le célécoxib ne présente pas de toxicité supérieure aux AINS au niveau cardiovasculaire. L'hypothèse d'une augmentation des évènements thromboemboliques associés à une inhibition de la Cox-2 n'est pas vérifiée avec le célécoxib dans cette étude.</p>

(suite de la page 51)

Une étude récente (93) démontre que les coxibs protègent aussi les patients à faible risque que les patients à haut risque élevé de subir un événement gastro-intestinal.

Il existe un intérêt évident à obtenir une réduction du risque gastro-intestinal résiduel dans la population générale (1), même chez les patients à risque faible (71, 75). Dans l'étude VIGOR, le risque d'ulcération chez les patients sans risque spécifique est réduit à 88 % (1,9 par 100 patients années pour le naproxène *versus* 0,2 par 100 patients années pour le rofécoxib). Des résultats comparables ont été obtenus dans l'étude CLASS (à 6 mois) : 1,35 par 100 patients années pour les AINS conventionnels *versus* 0,35 par 100 patients années pour le célécoxib (71).

Le risque de récurrence d'ulcère hémorragique est comparable que le patient prenne un coxib seul ou l'association AINS + inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et qu'il n'existe pas de stratégie thérapeutique prévenant complètement le risque digestif. Il pourrait être intéressant chez ces patients.

Il est à noter que même dans une population ne prenant pas d'AINS, il existe un risque de base ou résiduel (risque de complication digestive grave selon N.Moore 0,1 à 0,2 par 100 patients-années).

Des recommandations concernant l'utilisation appropriée des anti-inflammatoires à l'ère des coxibs ont été émises au Canada (75). Elles stipulent que lorsque cela est économiquement possible, un coxib seul est préférable à l'association AINS classique agent gastroprotecteur (antihistaminiques H2, prostaglandine, anti-acide, inhibiteur de la pompe à protons) pour réduire le risque de troubles gastro-intestinaux et éviter le traitement à double modalité. La prescription d'agents gastroprotecteurs chez les sujets à risque élevé prenant des coxibs est malgré tout recommandée.

3.5.3. Tolérance rénale

3.5.3.1. Essais cliniques

* Généralités

Les AINS réduisent la filtration glomérulaire, le débit sanguin rénal et l'excrétion du sodium et du potassium.

Tableau 51 : Tolérance cardio-rénale - Célécoxib (129).**Cox-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease - 2002 (129).**

Méthodologie	Inclusion	Résultats
<p>Objectif Comparer la survenue de pathologie coronariennes sévères chez des patients non traités par AINS, traités par AINS ou traités par rofécoxib ou célécoxib</p> <p>Type d'étude Étude rétrospective sur 2 ans.</p> <p>Schéma posologique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Non traités par AINS : 20 2916. - Ibuprofène : 59 007. - Naproxène : 70 384. - Célécoxib : 22 337. - Rofécoxib (< 25 mg/j) : 20 245. - Rofécoxib (> 25 mg/j) : 3 887. 	<p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - 50 ans < âge < 84 ans - Pas d'antécédents de pathologie cardiovasculaires. <p>Exclusion: non renseigné</p> <p>Évaluation Critère principal : pathologies coronariennes sévères.</p> <p>Analyse statistique Estimation du ratio d'incidence grâce un modèle de régression de type "Poisson".</p>	<p>* A l'état initial : risque moindre de pathologies cardiovasculaires pour les patients inclus dans les groupes rofécoxib toute dose.</p> <p>* rofécoxib (≥ 25 mg/j) : taux de pathologies coronariennes sévères 1,7 fois plus important par rapport aux patients non traités par AINS et 1,78 fois plus important par rapport aux patients du groupe célécoxib.</p> <p>* Pas d'augmentation du risque de pathologies coronariennes chez les patients traités par rofécoxib (≤ 25 mg/j), célécoxib, naproxène et ibuprofène.</p> <p>* Pas d'augmentation du risque de pathologies coronariennes chez les patients traités par célécoxib (≥ 300 mg), naproxène (≥ 1000 mg) et ibuprofène (≥ 1800 mg) utilisés à hautes doses.</p>

Conclusion des auteurs

Le célécoxib et le rofécoxib (≤ 25 mg/j) n'augmentent pas le risque de survenue de pathologies coronariennes sévères.

Conclusion du CNHIM

- La différence à l'état initial entre les groupes rofécoxib et célécoxib vis à vis du risque de pathologies cardiovasculaire n'est pas quantifié par les auteurs.
- Il s'agit d'une étude rétrospective ne présentant pas de certitude quant à la comparabilité initiale des groupes.

Il en résulte une rétention hydrique, la formation d'oedèmes, une hypertension et une hyperkaliémie. Les prostaglandines sont peu impliquées dans la physiologie de la fonction rénale normale, mais, lors de situation d'hypoperfusion rénale, l'expression de la COX-1 et de la COX-2 est induite et les PG produites ont un rôle majeur dans le maintien de la filtration glomérulaire.

Les pathologies qui s'accompagnent d'hypoperfusion rénale (insuffisance cardiaque, troubles vasculaires, cirrhose, pathologie rénale pré-existante) sont souvent présentes chez la personne âgée, ce qui explique que la néphrotoxicité des substances actives s'exprime plus fréquemment dans cette classe d'âge. Plusieurs études ont été conduites chez la personne âgée.

*** Avec le célécoxib**

- Étude avec célécoxib 200 puis 400 mg versus naproxène 500 mg chez 29 sujets âgés (161).
Une diminution de la filtration glomérulaire a été rapportée avec le naproxène mais pas avec le célécoxib. Par contre l'excrétion du sodium est identique dans les groupes.
- Une méta-analyse regroupant 5 études de 12 semaines a évalué la sécurité rénale du célécoxib comparé à un AINS. Les effets indésirables rénaux ont

été significativement plus importants dans les groupes de traitement (célécoxib 4,3 %, AINS : 4,1 % et placebo 2,5 % ; $p < 0,05$). Les effets principaux ont été des oedèmes périphériques. Le célécoxib n'a pas entraîné d'effets significatifs sur la natrémie et la kaliémie.

Il n'est pas associé à une augmentation cliniquement détectable de la pression artérielle chez des sujets normotendus ou hypertendus (sauf chez les patients de plus de 65 ans). Aucune interaction n'a été mise en évidence avec les anti-hypertenseurs.

*** Avec le Rofécoxib :**

— Étude contrôlée à haute dose de rofécoxib versus indométacine (75 mg) en dose unique chez 15 patients de plus de 65 ans recevant un régime pauvre en sel (148).

— Étude contrôlée rofécoxib 12,5 et 25 mg versus indométacine 50 mg x 3/j durant 5 jours chez 60 patients de plus de 65 ans ayant une insuffisance rénale modérée (148)

Les résultats de ces 2 études sont similaires et montrent une réduction significative de la filtration glomérulaire pour le rofécoxib par rapport au groupe placebo ($p < 0,029$). Pas de différence significative entre l'indométacine et le placebo dans la deuxième étude ($p = 0,086$). La diminution de l'excrétion du sodium et du potassium urinaire est supérieure pour le groupe rofécoxib par rapport au groupe placebo.

(suite page 61)

Tableau 52 : Tolérance cardio-rénale - Célécoxib (162).

**Effects of célécoxib and rofecoxib n blood pressure and edema
in patients \geq 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis - 2002 (162).**

Méthodologie	Inclusion	Résultats
<p>Objectif Evaluer les effets du célécoxib et du rofécoxib sur le contrôle de la pression artérielle et sur l'apparition d'œdèmes chez des patients âgés arthrosiques.</p> <p>Type d'étude Étude multicentrique, en double aveugle, en groupes parallèles, randomisée. 1092 patients.</p> <p>Schéma posologique - Groupe 1 : célécoxib 200 mg/j (n = 549) - Groupe 2 : rofécoxib 25 mg/j (n = 543)</p> <p>± Antihypertenseurs ± Aspirine (325 mg maximum) ± Paracétamol (4 g maximum)</p> <p>Durée de l'étude 6 semaines.</p> <p>Analyse statistique - Analyse en intention de traiter. - Test de Fischer ou de chi-square. Comparaison de l'incidence des différents critères d'évaluation.</p>	<p>Inclusion - Âge > 65 ans. - Arthrose de la hanche, du genou, de la main (critères de l'ACR). - Classe fonctionnelle I, II, III (Steinbocken). - HTA stable et contrôlée. - Test chronique par AINS. - Au screening : pression artérielle < 160/95 mmHg.</p> <p>Exclusion - Pathologies gastro-intestinales actives - Anomalies rénales, hépatiques ou hématologiques (coagulation). - Class III ou IV de la New York Heart Association. - HTA secondaire. - Sténose artérielle rénale. - Polyarthrite rhumatoïde. - Hypersensibilité au célécoxib, rofécoxib sulfonamide, AINS. - Créatinine sérique > 1,5 mg/dl. - 3,0 mmol/l < potassium sérique < 5,0 mmol/l.</p> <p>Évaluation * Critères principaux : - Augmentation PAS > 20 mm Hg avec valeur absolue > 140 mm hg - Développement d'œdèmes significatifs. - Modification de PAS moyenne par rapport état initial.</p> <p>* Critères secondaires : - Modification de PAD moyenne par rapport état initial - Changement de médicaments antihypertenseurs ou diurétiques - Insuffisance cardiaque : survenue ou aggravation congestive</p>	<p>Patients ayant terminés l'étude : 988 (90,5 %) - groupe 1 = 498 (90,7 %) - groupe 2 = 490 (90,2 %)</p> <p>Pression artérielle : groupes comparables (valeurs à l'état initial) (PA)</p> <p>* Effets sur la pression artérielle - augmentation de la PAS (> 20 mm hg avec valeur absolue >140) : . groupe 1 = 38 (6,9 %), . groupe 2 = 81 (14,9 %) (p < 0,001). - augmentation de la PAS moyenne (d'environ 3 mmHg) par rapport état initial à chaque visite. pas de modification dans groupe 1. - PAD moyenne augmentée par rapport à l'état initial : groupe 2 > groupe à S2 et S6 (p < 0,05).</p> <p>* Effets sur la survenue d'œdèmes, de prise de poids, d'insuffisance cardiaque congestive : - survenue d'œdème : . groupe 1 = 4,7 %, . groupe 2 = 7,7 % (p = 0,045). - Insuffisance cardiaque congestive (survenue ou aggravation) . groupe 1 = 2 (0,4 %) . groupe 2 = 3 (p = 0,6).</p>

Conclusion des auteurs

Le célécoxib entraîne moins d'augmentation de la PAS chez des sujets hypertendus par rapport au rofécoxib, et moins de modification de la pression moyenne systolique par rapport à l'état initial.

Conclusion du CNHIM

Il n'y a pas de comparaison à un AINS conventionnel.

La différence entre le 2 groupes sur la survenue d'œdèmes est peu significative (p = 0,045) .

Chez les patients hypertendus traités par AINS traditionnels ou coxibs, un suivi précis de la pression artérielle devra être réalisé.

Tableau 53 : Tolérance cardio-rénale - Célécoxib (159).

Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function ; a randomized, controlled trial of célécoxib and rofécoxib in older hypertensive osteoarthritis patients - 2001 (159).

Méthodologie

Objectif

Évaluer la tolérance cardiorénale du célécoxib et du rofécoxib chez des patients âgés, hypertendus et arthrosiques.

Type d'étude

Étude randomisée, en groupes parallèles et en double aveugle. 810 patients.

Schéma posologique

- Groupe 1 : célécoxib 200 mg (n = 411)
- Groupe 2 : rofécoxib 25 mg (n = 399)
- ± Aspirine (325 mg maximum).
- ± Paracétamol.
- ± Antihypertenseur.

Durée de l'étude

6 semaines.

Analyse statistique

- Analyse en intention de traitement
- Fischer : test de Fisher pour comparer les différents critères d'évaluation.

Évaluation

* Critères principaux :

- Oedèmes notables,
- Evaluation de la pression artérielle.
- Augmentation PAS > 20 mmHg avec valeur absolue > 140 mmHg
- Augmentation PAD > 15 mmHg avec valeur absolue > 90 mmHg.

* Critères secondaires :

- Changement de médicaments antihypertenseurs ou diurétiques pour le traitement des oedèmes et/ou de l'hypertension
- Augmentation de la pression artérielle/
- Modification par rapport à l'état initial des PAS et PAD moyennes.
- Survenue ou aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive.
- Anomalies biologique :
 - . créatinine sérique > 159 µmol/l,
 - . potassium sérique > 5,5 mmol/l,
 - . sodium sérique < 120 mmol/l.

Inclusion

- Âge > 65 ans.
- HTA stable et contrôlée.
- Arthrose de la hanche, du genou ou de la main (critères de l'Américain collège of rheumatology).
- Traitement chronique par AINS.
- PAS < 160 mm Hg.
- PAD < 95 mm Hg.

Exclusion

- Pathologies gastro-intestinales actives
- Anomalies rénales, hépatiques ou hématologiques (coagulation).
- Class III ou IV d la New York Heart Association.
- HTA secondaire.
- Sténose artérielle rénale.
- Polyarthrite rhumatoïde.
- Hypersensibilité au célécoxib, rofécoxib sulfonamide, AINS.
- Créatinine sérique > 1,5 mg/dl.
- 3,0 mmol/l < potassium sérique < 5,0 mmol/l.

Résultats

Patients ayant terminé l'étude : 696

- groupe 1 = 348,
- groupe 2 = 348.

PAS et PAD : groupes comparable à l'état initial.

La durée moyenne de l'arthrose est significativement plus longue dans le groupe 1 que dans le groupe 2 (p = 0,012).

Plus de patients sont inhibiteur de l'enzyme de conversion dans le groupe 1.

* Tolérance cardio-rénale

- Œdèmes :

- . groupe 1 = 20 (4,9 %),
- . groupe 2 = 38 (9,5 %) (p = 0,014).

- Augmentation PAS (> 20 mmHg avec valeur absolue > 140 mmHg)

- . groupe 1 = 45,
- . groupe 2 = 66 (p = 0,032).

durant les 6 semaines de l'étude.

- Modification de la PAS moyenne par rapport à l'état initial dans le groupe 2 :

- . à S1 : 2,4 mmHg, p = 0,014,
- . à S2 : 2,8 mmHg, p = 0,006,
- . à S6 : 3,1 mmHg, p = 0,007.

- Gain de poids chez les patients ayant eu des œdèmes : groupe < groupe 2 (p < 0,006) à S1, S2 et S6.

* Tolérance générale

Effets indésirables les plus fréquents :

- groupe 1 :
 - . infection respiratoire haute,
 - . dyspepsie (51 %).
- groupe 2 :
 - . maux de tête (8,5 %),
 - . dyspepsie (7,3 %),
 - . diarrhée (5,5 %),
 - . douleurs abdominales (5 %).

Conclusion des auteurs

Des patients âgés, hypertendus et arthrosiques, traités par célécoxib ont présenté moins d'œdèmes et moins de modification de la pression artérielle que ceux traités par rofécoxib.

Conclusion du CNHIM

Malgré les limites de l'étude (groupes non homogènes sur tous les critères, absence de comparaison avec les AINS conventionnels), cette étude met en évidence un meilleur profil du célécoxib vis à vis des effets rénaux.

Tableau 54 : Tolérance gastro-intestinale - Rofécoxib versus placebo, ibuprofène et aspirine chez des sujets sains (97).

Specific inhibition of cyclooxygenase-2 with ROFECOXIB is associated with less gastroduodenal damage than either aspirin or ibuprofen - 1999 (97).

Méthodologie	Inclusion (critères définis par le protocole)	Résultats
<p>Objectif Comparer les effets sur la muqueuse gastro-intestinale haute du rofécoxib à haute dose <i>versus</i> ibuprofène et aspirine à doses conventionnelles.</p> <p>Type d'étude Etude randomisée en double aveugle. 170 patients (sujets sains).</p> <p>Schéma posologique Groupes parallèles : - groupe 1 : rofécoxib 250 mg (n = 51), - groupe 2 : ibuprofène 800 mg (n = 51), - groupe 3 : aspirine 650 mg (n = 17), - groupe 4 : placebo (n = 51).</p> <p>Durée de l'étude 7 jours</p> <p>Analyse statistique Test de Fisher (puissance : 80%) pour la comparaison endoscopique analyse de variance (ANCOVA) pour évaluer la concentration de Thromboxane B2</p>	<p>Inclusion (critères définis par le protocole) - Âge : de 18 ans à 54 ans. - Endoscopie de l'estomac et du duodénum normale à l'état initial (grade 0). - Échelle d'évaluation : . grade 0 : pas d'érosions, . grade 1 : hémorragie muqueuse, . grade 2 : 1 ou 2 érosions, . grade 3 : 3 à 10 érosions, . grade 4 : >10 érosions ou ulcère.</p> <p>Exclusion - Maladie gastro-intestinale. - Antécédents de chirurgie gastro-intestinale. - Antécédents de chirurgie thoracique ou abdominale de moins de 4 semaines. - Maladie cardiaque ou trouble de la coagulation. - Utilisation d'antiacides, d'anti-H₂, d'inhibiteurs de la pompe à protons, de misoprostol plus de 2 fois par mois ou dans les 4 semaines précédant l'étude. - Utilisation d'AINS dans les 2 semaines précédant l'étude. - Alcooliques, fumeurs et consommateurs de plus de 8 tasses de boissons caféinées/j. - Allergie aux AINS. - Utilisation chronique d'analgésiques ou de tranquillisants dans les 4 semaines précédant l'étude.</p>	<p>Résultats</p> <p>* Nombre de patients évalués : - groupe 1 : 49, - groupe 2 : 51, - groupe 3 : 17, - groupe 4 : 50.</p> <p>* Évaluation des érosions (pourcentage de patients ayant un score ≥ 2) - groupe 1 : 12 %, - groupe 2 : 71 %, - groupe 3 : 94 %, - groupe 4 : 8 %.</p> <p>- groupes 2 et 3 > groupe 1 (p < 0,001). - groupe 1 = groupe 4 (p = 0,436).</p> <p>* Incidence des ulcères gastro-duodénaux : - groupe 1 : 4,1 %, - groupe 2 : 11,8 %, - groupe 3 : 17,6 %, - groupe 4 : 0 %.</p> <p>* Réduction des concentrations de thromboxane B2 : groupes 2 et 3 seulement.</p> <p>* Tolérance — Incidence des effets indésirables : - groupe 1 : 23,5%, - groupe 2 : 25,5 %, - groupe 3 : 11,8 %, - groupe 4 : 17,6%.</p> <p>* Effets les plus fréquemment retrouvés : - maux de tête, - diarrhée, rhinite, - 1 cas d'oedème (groupe 1), - 1 cas d'hématurie (groupe 1), - 1 cas associant érythrocyturie et leucocyturie ((groupe 1).</p>
<p>Évaluation Evaluation endoscopique à J0 et J8</p> <p>* Critère principal Évaluation des érosions (pourcentage de patients ayant un score ≥ 2)</p> <p>* Critère secondaire Mesure de la concentration sérologique de thromboxane B2 à J0 et J7 et J8.</p>		

Conclusion des auteurs

Dans une étude endoscopique à court terme, le rofécoxib à 250 mg produit moins de dommages sur la muqueuse gastro-intestinale que l'ibuprofène à 800 mg ou l'aspirine à 650 mg et est comparable au placebo en terme de tolérance.

Conclusion du CNHIM

C'est une étude endoscopique sur sujets sains qui évalue uniquement la tolérance gastro-intestinale du rofécoxib. Deux ulcères ont été retrouvés avec le rofécoxib n'excluant pas un risque potentiel de toxicité pour ce coxib.

Par contre la dose utilisée est 10 à 20 fois la dose utilisée en thérapeutique.

Tableau 55 : Tolérance gastro-intestinale - Rofécoxib versus placebo et ibuprofène chez des sujets atteints d'arthrose (94).

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 - 1999 (94).

Méthodologie

Objectif

Montrer que le rofécoxib à 25 et à 50 mg/j entraîne moins d'ulcères gastro-duodénaux qu'une dose équivalente d'ibuprofène à la dose de 800 mg x 3/j.

Type d'étude

Etude contrôlée randomisée, multicentrique, en double aveugle. 742 patients.

Schéma posologique

4 groupes parallèles :
 - groupe 1 = rofécoxib 25 mg/j (n = 195),
 - groupe 2 = rofécoxib 50 mg/j (n = 186),
 - groupe 3 = ibuprofène 800 mg x 3/j (n = 184),
 - groupe 4 = placebo (n = 177).
 ± paracétamol (2,6 g maximum/jour)
 ± Gélusil (anti acide)

Durée de l'étude

6 mois (placebo arrêté à S12)

Analyse statistique

Etude de comparabilité de l'incidence cumulative des ulcères gastro-duodénaux à S12 et S24 par le test du log-rank .
 Puissance = 95 %.

Évaluation

* Endoscopie pratiquée à J0, S6, S12, S24 et en cas de sortie prématurée de l'essai ou d'effets indésirables digestifs.

* Critère principal

Fréquence cumulée d'ulcères gastro-duodénaux \geq 3 mm à S12 et à S24.

* Critères secondaires

Fréquence cumulée d'ulcères gastro-duodénaux \geq 5 mm à S12 et à S24.

Inclusion (critères définis par le protocole)

- Patients arthrosiques nécessitant un traitement par un AINS depuis au moins 6 mois.
- Âge > 50 ans.

(la présence d'érosions gastro-duodénales n'était pas un critère d'exclusion)

Exclusion

- Présence de l'un des éléments suivants à l'endoscopie effectuée à l'état initial : ulcère duodéal, gastrique ou œsophagien évolutif, sténose du pylore ou œsophagite érosive
- Antécédents de chirurgie digestive haute.
- Maladie inflammatoire de l'intestin.
- Créatinémie > 2 mg/dl.
- Clairance de la créatinine < 30 ml/min.
- Test du sang fécal positif.
- Pathologie non équilibrée.
- Pathologie maligne < 5 ans.
- Accident vasculaire cérébral < 2 ans.
- Présence d'une diathèse hémorragique.
- Utilisation d'anticoagulant, de corticoïdes, de ticlopidine ou d'aspirine.

Résultats

* Age des patients (écart type) :

- groupe 1 : 62 ans [49-83],
- groupe 2 : 62 ans [49-86],
- groupe 3 : 62 ans [49-87],
- groupe 4 : 61 ans [47-86].

* Patients non éligibles pour anomalie endoscopique à l'état initial : 45.

* Groupes comparables à l'état initial (âge, sexe, infection à *Helicobacter pylori*, sévérité de l'arthrose, présence de lésions gastro-duodénales à l'état initial)

* Incidence cumulative des ulcères gastro-duodénaux > 3 mm

— à S12 :

- groupe 1 : 4,1 %, - groupe 2 : 7,3 %
 - groupe 3 : 27,7 %, - groupe 4 : 9,9 %.

— à S24 :

- groupe 1 : 9,6 %, - groupe 2 : 14,7 %
 - groupe 3 : 45,8 %, - groupe 4 : NR.

* Incidence cumulative des ulcères gastro-duodénaux > 5 mm

— à S12 :

- groupe 1 : 1,8 %, - groupe 2 : 5,5 %
 - groupe 3 : 20,6 %, - groupe 4 : 8,2 %.

— à S24 :

- groupe 1 : 1,8 %, - groupe 2 : 11,6 %
 - groupe 3 : 30,2 %, - groupe 4 : NR.

* Augmentation du nombre d'érosions gastroduodénales par rapport aux valeurs initiales : groupe 3 > groupe 1, 2 et 4 (p < 0,001).

* Tolérance

— Incidence des effets indésirables comparable dans tous les groupes :

- groupe 1 : 78,3 %, - groupe 2 : 77,5 %
 - groupe 3 : 74,7 %, - groupe 4 : 72,1 %.

— Événements les plus fréquents : infections des voies aériennes supérieures, diarrhées, douleurs abdominales

— Trois complications d'ulcères : 2 cas de saignements digestifs hauts dans le groupe 3 et 1 cas dans le groupe 1 (17 jours après l'arrêt du traitement).

Conclusion des auteurs

Avec des doses de rofécoxib 2 à 4 fois plus élevées que celles avec lesquelles un soulagement des symptômes de l'arthrose a été démontré, le taux de fréquence des ulcères gastro-duodénaux a été significativement plus faible qu'avec l'ibuprofène et il a été comparable à celui observé avec le placebo.

Conclusion du CNHIM

Cette étude a évalué l'incidence des lésions ulcéreuses uniquement sur des critères endoscopiques et non des critères cliniques (des ulcères peuvent être présents mais sans symptômes et à l'inverse des manifestations cliniques de type douleur abdominales, nausées dyspepsie ne sont pas forcément indicateurs d'ulcère).

On peut s'étonner de la pertinence des critères définis par le protocole car la fréquence des ulcères gastro-duodénaux est moins importante avec le rofécoxib qu'avec le placebo (différence non significative).

Une autre étude [41] a présenté les mêmes résultats en combinant l'étude américaine et l'étude internationale.

Tableau 56 : Tolérance gastro-intestinale - Rofécoxib versus naproxène chez des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde (23).

Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid arthritis – Etude Vigor - 2000 (23).

Méthodologie	Inclusion (critères définis par le protocole)	Résultats												
<p>Objectif Montrer que le rofécoxib à 50 mg/j entraîne moins d'effets gastro-intestinaux hauts, cliniquement importants que le naproxène.</p> <p>Type d'étude Etude prospective, comparative, randomisée en double aveugle. 8076 patients. 301 centres, 22 pays.</p> <p>Schéma posologique 2 groupes parallèles : - groupe 1 : rofécoxib 50 mg (n = 4047), (2 fois la dose conseillée) - groupe 2 : naproxène 500 mg x 2/j (n = 4029). ± paracétamol, antalgiques, corticoïdes, méthotrexate possibilité d'utiliser des antiacides et des anti H₂ aux doses maximales suivantes : ranitidine 150 mg/j ; famotidine 20 mg/j ; cimétidine 400 mg/j et nizatidine 150 mg/j.</p> <p>Durée de l'étude : 1 an.</p> <p>Analyse statistique Analyse en intention de traiter. Analyse de covariance pour l'efficacité. Analyse de régression pour les sous groupes.</p>	<p>Inclusion (critères définis par le protocole) - Patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. - Âge > 50 ans (ou > 40 ans et traitement par corticoïdes à long terme) et pour lesquels un traitement d'AINS était envisagé pour au moins un an.</p> <p>Exclusion - En cas d'antécédents : . d'une autre arthrite inflammatoire, . d'une chirurgie gastro-intestinale haute, . d'une pathologie inflammatoire intestinale, - Clairance à la créatinine ≤ 30 ml/min - Présence de sang occulte dans les fèces. - Pathologie non équilibrée. - Cancer, problème d'abus d'alcool ou de drogue < 5 ans. - Accident vasculaire cérébral < 2 ans. - Infarctus du myocarde ou pontage coronarien < 1 an. - Obésité morbide. - Prise des médicaments suivants : aspirine, ticlopidine, anticoagulants, ciclosporine, misoprostol, sucralfate, inhibiteurs de la pompe à protons ou anti-H₂ à dose interdite.</p>	<p>Résultats</p> <p>* Patients ayant terminé l'étude : - groupe 1 = 70,7 % - groupe 2 = 72,5 %.</p> <p>* Groupes comparables - âge moyen 58 ans [48-68] - durée moyenne de suivi : 9 mois.</p> <p>* Efficacité — Estimation globale de la maladie par le patient et l'investigateur) : similaire entre les 2 groupes. — Arrêt de traitement pour manque d'efficacité : groupe 1 = 6,3 % versus groupe 2 = 6,5 %.</p> <p>* Tolérance — Manifestations cliniques gastro-intestinales supérieures confirmées pour 100 patients-années : groupe 1 = 2,1 %, groupe 2 = 4,5 % (p < 0,001). — Manifestations cliniques gastro-intestinales supérieures confirmées compliquées pour 100 patients-années : groupe 1 = 0,6 %, groupe 2 = 1,4 % (p = 0,005). — Saignements gastro-intestinaux pour 100 patients-années : groupe 1 = 1,2 %, groupe 2 = 3 % (p < 0,001). — Mortalité et événements cardio-vasculaires :</p> <table border="1" data-bbox="943 1332 1477 1444"> <thead> <tr> <th></th> <th>groupe 1</th> <th>groupe 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tous les décès</td> <td>0,5 %</td> <td>0,4 %</td> </tr> <tr> <td>Décès cardiaques</td> <td>0,2 %</td> <td>0,2 %</td> </tr> <tr> <td>Infarctus</td> <td>0,4 %</td> <td>0,1 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>— Arrêts de traitements pour effets indésirables gastro-intestinaux : - critères : dyspepsie, douleur abdominale, brûlure d'estomac, nausée, inconfort épigastrique : groupe 1 = 3,5 % versus groupe 2 = 4,9 %. - critères principaux (perforation, ulcère, saignement) : groupe 1 = 7,8 % versus groupe 2 = 10,6 %.</p>		groupe 1	groupe 2	Tous les décès	0,5 %	0,4 %	Décès cardiaques	0,2 %	0,2 %	Infarctus	0,4 %	0,1 %
	groupe 1	groupe 2												
Tous les décès	0,5 %	0,4 %												
Décès cardiaques	0,2 %	0,2 %												
Infarctus	0,4 %	0,1 %												
<p>Évaluation : à 6 semaines, à 4 mois à 12 mois et à la fin de l'étude ou à l'arrêt du traitement.</p> <p>* Critère principal : Incidence des effets gastro-duodénaux supérieurs confirmés : perforation, obstruction, saignement gastro-intestinal, ulcère symptomatique (événements confirmés par chirurgie, endoscopie, radiographie ou autopsie).</p> <p>* Critères secondaires : - Incidence des effets gastro-duodénaux supérieurs confirmés compliqués : perforation, obstruction ou saignement sévère. - Incidence effets gastro-duodénaux compliqués confirmés et non confirmés. - Estimation globale de l'activité de la maladie par le patient et l'investigateur (Likert). - Estimation de l'état de santé (Likert).</p>	<p>Conclusion des auteurs Les patients traités par rofécoxib pour polyarthrite rhumatoïde présentent moins d'effets gastro-intestinaux supérieurs cliniquement importants que le naproxène.</p> <p>Conclusion du CNHIM Etude basée sur des critères de jugement cliniques, qui montre une meilleure tolérance gastro-intestinale du rofécoxib même si une toxicité est présente ; la réduction du risque est de 54% par rapport au naproxène. Par contre l'efficacité clinique du rofécoxib n'est pas supérieure au naproxène. Le rofécoxib semble avoir une moins bonne tolérance cardiaque que le naproxène, certainement due à son absence d'activité anti-plaquettaire. De plus la moyenne d'âge des patients (58 ans) ne permet pas de déterminer le risque chez des personnes de plus de 65 ans chez lesquelles le risque d'effets gastro-intestinaux des AINS est 3 fois supérieur.</p>													

Tableau 57 : Tolérance gastro-intestinale - Rofécoxib versus autres AINS chez des sujets atteints d'arthrose (95).*Adverse Upper Gastrointestinal Effects of Rofecoxib Compared With NSAIDs - 1999 (95).*

Méthodologie	Inclusion (critères définis par le protocole)	Résultats
<p>Objectif Comparer l'incidence des perforations, des ulcères et des saignements (PUS) gastro-intestinaux chez les patients traités pour arthrose avec rofécoxib <i>versus</i> AINS.</p> <p>Type d'étude Méta-analyse : 8 études en double aveugle randomisées de phase II ou III :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 étude de recherche de dose de 6 semaines, - 2 études d'efficacité de 6 semaines <i>versus</i> ibuprofène et <i>placebo</i>, - 2 études d'efficacité de 1 an <i>versus</i> diclofénac, - 2 études endoscopiques de 6 mois <i>versus</i> ibuprofène et <i>placebo</i>, - 1 étude d'efficacité de 6 semaines <i>versus</i> nabumétone et <i>placebo</i>. <p>5435 patients.</p> <p>Schéma posologique</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe 1 : rofécoxib 12,5 mg (n = 1209), - groupe 2 : rofécoxib 25 mg (n = 1603), - groupe 3 : rofécoxib 50 mg (n = 545), - groupe 4 : ibuprofène 800 mg x 3 (n = 847) - groupe 5 : diclofénac 50 mg x 2 (n = 590) - groupe 6 : nabumétone 1500 mg (n = 127) - groupe 7 : <i>placebo</i> (n = 514). 	<p>Inclusion (critères définis par le protocole)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arthrose. - Âge moyen 63 ans. <p>Exclusion</p> <p>Ulcère asymptomatique diagnostiqué dans les 7 jours précédant ou suivant la date prévue de l'intervention dans 2 études de surveillance par endoscopie.</p> <p>Évaluation</p> <p>* Critère principal Incidence cumulée des PUS confirmés de la partie haute du tractus gastro-intestinal (confirmation par endoscopie, radiographie, chirurgie ou autopsie).</p> <p>* Critères secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidence d'un ensemble prédéfini d'effets indésirables gastro-intestinaux (dyspepsie, nausée, gêne épigastrique, reflux acide, vomissement et brûlures d'estomac) - Arrêts de traitement faisant suite à des effets indésirables gastro-intestinaux <p>Analyse statistique Méthode de Breslow et Crowley (résultats à 4 et 12 mois).</p>	<p>Âge moyen : 63 ans [38-94]. Patients ayant terminé les études : 62 à 74,5 % selon les groupes.</p> <p>* Efficacité</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>PUS confirmés</i> : 38 sur 44 - groupes 1, 2, 3 : 19, - groupes 4, 5, 6 : 16, - groupe 7 : 3. <p>- <i>Incidence cumulée de PUS confirmés sur 12 mois</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupes 1, 2, 3 : 1,3 %, - groupes 4, 5, 6 : 1,8 % (p = 0,046). <p>- <i>Incidence cumulée de PUS confirmés sur 4 mois en analyse réduite versus placebo</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupes 1, 2, 3 : 0,9 %, - groupes 4, 5, 6 : 1,6 % - groupe 7 : 0,9 %. <p>- <i>Incidence cumulée des troubles dyspeptiques cliniques sur 6 mois</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupes 1, 2, 3 : 23,5 %, - groupes 4, 5, 6 : 25,5 %. <p>- <i>Incidence cumulée à 12 mois des arrêts de traitement dus à des effets gastro-intestinaux</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupes 1, 2, 3 : 5,7 %, - groupes 4, 5, 6 : 7,8 % (p = 0,02).

Conclusion des auteurs

Le rofécoxib est associé à une incidence significativement plus faible de PUS que les autres AINS.

Conclusion du CNHIM

Les données de cette étude confirment que le rofécoxib entraîne moins de complications gastro-intestinales que les AINS.

Un grand nombre de patients a été nécessaire pour évaluer l'incidence des PUS avec précision. Cependant les résultats sont globalisés, pas de résultats pour chacun des AINS étudiés. De plus cet article apporte peu d'informations sur la méthodologie des études ; or toute différence entre les méthodologies peut affecter la qualité des analyses de données groupées.

Remarque

Cette étude est une analyse combinée prédéfinie de huit essais cliniques de phase IIb/III sur la tolérance digestive du rofécoxib. Il y avait parmi ces études des études d'équivalence pour l'efficacité, qui n'avaient pas pour objectif l'étude de la tolérance digestive. Prises séparément ces études n'avaient pas la puissance nécessaire pour mettre en évidence une différence au niveau des événements gastro-intestinaux.

Tableau 58 : Tolérance gastro-intestinale - Parécoxib versus placebo et kétorolac chez des sujets sains et âgés (147).*Upper GI Mucosal Effect of Parecoxib Sodium in Healthy Elderly Subject - 2002 (147).*

Méthodologie	Inclusion (critères définis par le protocole)	Résultats
<p>Objectif Comparer l'effet sur la muqueuse gastro-intestinale du parécoxib IV versus le kétorolac et placebo chez des sujets âgés et sains.</p> <p>Type d'étude Étude multicentrique, en double aveugle, randomisée, en groupes parallèles. 94 patients.</p> <p>Schéma posologique Prise multiple - groupe 1 : parécoxib 80 mg/j de J1 à J7 (n = 31), - groupe 2 : kétorolac 60 mg/j de J3 à J7 (placebo de à J1-J2) (n = 31), - groupe 3 : placebo (n = 32).</p> <p>Durée de l'étude : 7 jours.</p> <p>Analyse statistique - Analyse en intention de traiter. - Test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajusté.</p>	<p>Exclusion - Maladie gastro-intestinale symptomatique ou récente (< 3 mois). - Antécédent digestif de moins de 3 mois. - Utilisation récente d'AINS y compris d'aspirine, d'antiulcéreux, d'antiacides, de corticoïdes, d'anticoagulants, ou d'antibiotiques. - Allergie aux AINS ou coxibs.</p> <p>Évaluation - Examen endoscopie à J-1 et J8 des érosions ou ulcères. - Graduation des résultats (0 à 7) : . ulcères (score = 7), . nombre d'érosions ≥ 11 et/ou ulcère (score = 5-7), . quelques érosions et/ou ulcère (score = 3-7). - Biopsie endoscopique et test bactériologique (CLOtest) pour <i>Helicobacter pylori</i>.</p>	<p>* Âges moyens des patients (écart type) - groupe 1 : 68,8 ans (2,9), - groupe 2 : kétorolac : 69,5 ans (3,6), - groupe 3 : placebo : 69,5 ans (2,9).</p> <p>* Ulcères gastro-intestinal ou gastrique (score = 7) - groupe 1 (n = 29) : 0, - groupe 2 (n = 31) : 14 (45 %), - groupe 3 (n = 32) : 0.</p> <p>* Ulcères ou érosions ≥ 11 (en nombre supérieure à 11) : - groupe 1 : 0, - groupe 2 : 8 au niveau gastrique et 2 au niveau duodénal, - groupe 3 : 0.</p> <p>* Ulcères et/ou ou au moins une érosion - Estomac : groupe 1 : 14 %, groupe 2 : 90 %, p ≤ 0,05. - Duodénum : groupe 1 : 10 %, groupe 2 : 45 %, p ≤ 0,05.</p> <p>* Effet d'<i>Helicobacter pylori</i> : incidence des ulcères ou des érosions : similaire entre les patients <i>H. Pylori</i> + et - dans le groupe 2.</p> <p>* Tolérance — Effets indésirables - groupe 1 = 48 %, - groupe 2 = 58 %, - groupe 3 = 66 %. — Effet le plus fréquent : - groupe 1 : céphalées (19 %), constipation (3/7 patients), - groupe 2 : troubles digestifs (48 %), - groupe 3 : céphalées (19 %).</p>
Conclusion des auteurs		
Les patients âgés sous Parécoxib en multidoses présentent moins de risque de lésions gastro-intestinales que sous kétorolac.		
Conclusion du CNHIM		
Les conditions de l'étude ne sont pas celles rencontrées lors de l'utilisation courante de parécoxib et de kétorolac : patients en postopératoire, fragilisés par la chirurgie.		

*(suite de la page 54)**** Conclusion**

L'administration répétée de célécoxib ne s'accompagne pas d'une réduction significative de la filtration glomérulaire, bien que ceci ait été rapporté avec le rofécoxib.

De plus des augmentations dose-dépendantes des chiffres tensionnels et de l'incidence des oedèmes sont apparus avec le rofécoxib (49).

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients traités par le célécoxib et le rofécoxib ce qui signifie qu'il faut prendre les mêmes précautions d'usage qu'avec les AINS. Il n'y a pas de différence dans l'incidence de l'insuffisance rénale rapportée avec l'un ou l'autre.

Ces constatations suggèrent que certains effets rénaux des inhibiteurs de la COX-2, peuvent être dus à une substance active ou son métabolite, plutôt qu'à un effet de classe.

Une étude récente (159) a comparé la tolérance cardiaque et rénale entre les 2 coxibs chez des sujets âgés. Elle conclut que les patients traités par célécoxib ont eu moins d'oedèmes et moins de modification de la pression artérielle que ceux traités par rofécoxib. Malgré des limites (groupes non homogènes sur tous les critères, et absence de comparaison avec les AINS conventionnels), cette étude a confirmé le fait que le célécoxib présente un meilleur profil vis à vis des effets rénaux.

De nouvelles études seront nécessaires pour confirmer et établir la sécurité d'emploi des coxibs sur le plan rénal (161).

Le rofécoxib et le célécoxib sont tous les deux contre-indiqués en cas de clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min et devront être utilisés avec prudence chez les sujets à risque au plan rénal.

(suite page 63)

Tableau 59 : Tolérance cardio-rénale - Célécoxib et du rofécoxib chez des sujets âgés atteints d'arthrose (159).

Cyclooxygenase-2-Specific Inhibitors and Cardiorenal Function ; A Randomized, Controlled Trial of celecoxib and Rofecoxib in Older Hypertensive Osteoarthritis Patients - 2001 (159).

Méthodologie	Inclusion (critères définis par le protocole)	Résultats
<p>Objectif Évaluer la tolérance cardiaque et rénale du célécoxib et du rofécoxib chez des patients âgés traités pour arthrose et hypertension</p> <p>Type d'étude Etude multicentrique, randomisée en double aveugle 810 patients</p> <p>Schéma posologique 2 groupes parallèles de traitement : - groupe 1 : célécoxib 200 mg x 1 (n = 411), - groupe 2 : rofécoxib 25 mg x 1 (n = 399), - groupe 3 : aspirine (≤ 325 mg/j), Clopidrogel ou ticlopidine autorisés</p> <p>Durée de l'étude 6 semaines.</p> <p>Analyse statistique Analyse en intention de traiter. Test de Fisher.</p>	<p>Inclusion (critères définis par le protocole)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Âge ≥ 65 ans. - Arthrose de la hanche, du genou ou de la main selon les critères de l'ACR et traitée quotidiennement par une thérapie comprenant un AINS. - Hypertension stable et contrôlée (dose fixe d'antihypertenseurs pendant 3 mois avant l'inclusion). <p>Exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maladie gastro-intestinale active. - Trouble de la coagulation. - Maladie hépatique ou rénale. - Insuffisance cardiaque (classe III ou IV NYHA). - Hypertension secondaire, hypertension maligne. - Sténose de l'artère rénale. - Traumatisme aigu des articulations. - Polyarthrite rhumatoïde. - Hypersensibilité connue au célécoxib, au rofécoxib, aux AINS, 	<p>Patients ayant terminé l'étude : 86 %.</p> <p>* Groupes comparables sauf pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - durée moyenne de l'arthrose : - groupe 1 = 13,6 ans - groupe 2 = 11,7 ans ($p = 0,012$), - patients traités par IEC : - groupe 1 = 40,3 %, - groupe 2 = 29,1 % ($p = 0,002$). <p>* Tolérance</p> <ul style="list-style-type: none"> - Œdème : - groupe 1 = 4,9 %, - groupe 2 = 9,5 %. - Augmentations des pressions systoliques et diastoliques : - groupe 1 = 45 patients, - groupe 2 = 66 patients (significative que pour la systolique, $p = 0,032$). Plus de patients ont des changements importants de pression dans le groupe 2. - Insuffisance cardiaque congestive : groupe 2 = 4 patients. - Modifications mineures des constantes rénales : groupes 1 = 6 patients, groupes 2 = 6 patients. - Autres effets indésirables - infections respiratoires hautes, - dyspepsies, - douleurs abdominales. groupe 1 = 58 %, groupe 2 = 61 %. - Sorties d'essai : - au total : groupe 1 = 9 %, groupe 2 = 9 %. - plus de sorties d'essai dans le groupe 2 pour aggravation d'hypertension ou oedème périphérique.
<p>aux sulfamides ou aux composés apparentés.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédents d'ulcérations œsophagiennes, gastro-intestinales ou duodénales, ou prise de célécoxib ou de rofécoxib dans les 30 jours précédent le début de l'étude. - Créatinine plasmatique $> 132,6$ $\mu\text{mol/l}$. - Niveau de l'urée $> 1,5$ fois la limite supérieure. - Potassium < 3 mmol/l ou > 5 mmol/l. <p>Évaluation</p> <p>* Critère principal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Œdème significatif (augmentation d'au moins un grade par rapport à J0) avec ou sans gain de poids - Hypertension élevée : augmentation d'au moins 20 mm de Hg pour la pression systolique (> 140 mm de Hg) ou d'au moins 15 mm de Hg pour la pression diastolique (> 90 mm de Hg). <p>* Critères secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modifications des traitements (diurétiques ou autres anti-hypertenseurs) pour le traitement de l'œdème ou de l'hypertension. - Modification des moyennes des pressions systoliques et diastoliques. - Apparition d'une insuffisance cardiaque congestive. - Dosages des constantes rénales (créatinine, urée, potassium et sodium). 		

Conclusion des auteurs

Les patients traités par célécoxib ont eu moins d'œdèmes et moins de modification de la pression artérielle que ceux traités par rofécoxib.

Conclusion du CNHIM

Une étude à plus long terme et en comparaison avec les AINS conventionnels serait nécessaire d'autant plus que les groupes ne sont pas comparables pour certains critères comme le nombre de patients traités par IEC. Il est plus important pour le célécoxib. Dans la mesure où il y a de plus fortes interactions avec les IEC, cela aurait du favoriser le groupe 2 ce qui est l'inverse. Enfin, plusieurs études ont maintenant confirmé ces résultats (123, 159, 165).

Tableau 60 : I Agrégation plaquettaire chez des sujets sains - Célécoxib (98).

Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 Inhibitor, on Platelet Function in Healthy Adults : A randomized, Controlled Trial - 2000 (98).

Méthodologie	Inclusion (critères définis par le protocole)	Résultats
<p>Objectif Comparer les effets sur la fonction plaquettaire d'une dose supratherapeutique de célécoxib (600 mg x 2/j) à une dose standard de naproxène (500 mg x 2/j).</p>	<p>- Âge > 18 ans. - Agrégation plaquettaire ≥ 60 % en réponse à un traitement par arachidonate ou collagène. - Examen physique et tests de laboratoire normaux.</p>	<p>Âge moyen des patients : - groupe 1 : 27 ans (20-39), - groupe 2 : 32 ans (18-48), - groupe 3 : 33 ans (20-55). Aucune sortie d'essai n'a été constatée</p>
<p>Type d'étude Etude en double aveugle randomisée <i>versus placebo</i>. 24 sujets sains.</p>	<p>Exclusion - Prise d'alcool, de tabac ou de médicaments au cours des 2 semaines précédant l'étude. - Fréquents saignements de nez ou contusions.</p>	<p>* Agrégation plaquettaire : réponse à arachidonate et au collagène à J1 et J8 : - groupe 1 = groupe 3, - groupe 1 > groupe 2, - groupe 2 < groupe 3 (pas de résultats chiffrés).</p>
<p>Schéma posologique - groupe 1 : célécoxib 600 mg x 2 (n = 8) - groupe 2 : naproxène 500 mg x 2/j (n = 8) - groupe 3 : placebo (n = 8)</p>	<p>Évaluation - Agrégation plaquettaire <i>ex vivo</i> en réponse aux agonistes standards. - Temps de saignement. - Taux de thromboxane B2 sérique. - Échantillons de sang : . 30 minutes avant la première prise et 8 heures après . 30 minutes avant la dernière prise (à J10) puis 4, 6 et 8 heures.</p>	<p>* Temps de saignement : augmentation supérieure dans le groupe 2 <i>versus</i> groupe 1 et 3 (p < 0,05). * Taux de thromboxane B2 sérique : - groupe 2 : diminution après une simple dose et maintien de ce taux pendant 10 jours, - groupe 1 = groupe 3</p>
<p>Durée de l'étude : 10 jours.</p>		
<p>Analyse statistique Test de Kruskal-Wallis. Test de Wilcoxon Régression linéaire.</p>		

Conclusion des auteurs

Les résultats indiquent que même à dose supratherapeutique le célécoxib n'interfère pas avec le mécanisme normal d'agrégation plaquettaire et l'hémostase.

Conclusion du CNHIM

Aucun effet anti-agrégant plaquettaire n'a été constaté avec le célécoxib à la dose de 600 mg 2 fois/jour.

(suite de la 61)

3.5.3.2. Cas de pharmacovigilance publiés

Une étude analysant les effets indésirables du célécoxib et du rofécoxib rapportés par l'OMS, a mis en évidence une implication plus importante du rofécoxib dans la survenue d'effets indésirables rénaux (rétention urinaire) et cardiovasculaires (hypertension artérielle) (98). De plus, un cas d'insuffisance rénale aiguë a été décrit chez une personne âgée de 71 ans traitée par du rofécoxib (50 mg/j) (116).

3.5.4. Tolérance cardiovasculaire

3.5.4.1. Essais cliniques

* Célécoxib et rofécoxib

— L'étude VIGOR, essai comparatif réalisé chez 8076 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a montré que 0,4 % des patients sous rofécoxib ont eu un infarctus du myocarde, contre 0,1 % dans le groupe comparateur (naproxène) (23).

L'excès de morbidité thrombotique myocardique est sans doute liée du fait que l'aspirine n'était pas autorisée et que dans la population des patients à risque cardio-vasculaire, l'effet anti-agrégant du naproxène a joué un rôle protecteur avec plus d'effets indésirables cardio-vasculaires dans le groupe rofécoxib 50 mg que chez les patients n'ayant pas pris d'aspirine. Une étude récente a montré que le rofécoxib pour des doses inférieures à 25 mg/jour n'augmente pas le risque cardio-vasculaire mais que celui-ci était augmenté pour des doses supérieures à 25 mg/jour ce qui confirmerait l'étude VIGOR (103, 129, 156).

— L'étude CLASS n'a pas montré d'augmentation de l'incidence des infarctus du myocarde avec le célécoxib, mais ses résultats sont difficilement interprétables du fait que 20 % des patients ont reçu de l'aspirine à faible dose.

— Deux observations isolées (37) rapportent des problèmes thrombotiques avec le célécoxib (thromboses veineuses et artérielles, embolie pulmonaire), survenus chez des patients atteints de lupus à haut risque d'hypercoagulabilité.

Tableau 61 : Etude du célécoxib sur l'agrégation plaquettaire chez des sujets sains (142).

Preliminary Study of the Safety and efficacy of SC-58635, a Novel Cyclooxygenase inhibitor - 1998 (142).

Méthodologie	Inclusion (critères définis par le protocole)	Résultats
<p>Objectif Etudier l'effet du célécoxib sur l'agrégation plaquettaire et évaluer son effet sur l'activité COX-1 mesurée par le niveau de thromboxane B2 dans le sang.</p> <p>Type d'étude Étude en ouvert.</p> <p>Schéma posologique 6 patients - célécoxib 400 mg x 2 pendant 5 jours - une simple dose le sixième jour - puis 7 jours sans traitement, - et ensuite administration d'une dose unique d'aspirine (650 mg)</p> <p>Durée de l'étude : 14 jours.</p> <p>Analyse statistique Test de Wilcoxon</p>	<p>Examen physique et résultats de laboratoire normaux.</p> <p>Exclusion - Maladie significative au cours des 3 mois précédant l'étude. - Prise d'un médicament ou de tabac < 2 semaines.</p> <p>Évaluation * <u>Mesure de l'agrégation plaquettaire</u> : - 90 minutes avant la première dose (J1), - 30 minutes avant la dernière dose de célécoxib puis 2 heures, 4 heures et 12 heures après (J6), - et 2 heures et 4 heures après l'aspirine (J14)</p> <p>* <u>Mesure du thromboxane B2</u></p>	<p>* <u>Mesure de l'agrégation plaquettaire</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - J0 : 86,5 %, - J6 (2 heures) : 87,2 %, - J6 (4 heures) : 90 %, - J6 (12 heures) : 81,5 %, - J14 (avant aspirine) : 84,3 %, - J14 (2 heures) : 20,4 %, - J14 (4 heures) : 35,0 %. <p>Valeurs avant et après la prise d'aspirine : différence statistiquement significative (p = 0,031)</p> <p>* <u>Mesure du thromboxane B2</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - J0 : 11 ng/ml, - J6 (2 heures) : 15 ng/ml, - J6 (4 heures) : 11 ng/ml, - J6 (12 heures) : 8 ng/ml, - J14 (avant aspirine) : 9 ng/ml, - J14 (2 heures) : < 0,1 ng/ml, - J14 (4 heures) : < 0,1 ng/ml. <p>Après la prise d'aspirine : réduction significative de la mesure du thromboxane B2 (p = 0,031).</p>
Conclusion des auteurs		
Le célécoxib n'est pas antiagrégant plaquettaire.		
Conclusion du CNHIM		
Etude sur un nombre réduit de patients. Absence d'activité anti- COX-1 sur l'agrégation plaquettaire.		

Ces cas ne sont sans doute pas un niveau de preuve suffisant pour dire que le célécoxib a comme le rofécoxib un risque cardiovasculaire et d'en conclure qu'il existe un effet classe (129).

— Dans l'étude comparant les toxicités cardiaque et rénale du rofécoxib et du célécoxib chez le sujet âgé, seul le rofécoxib a provoqué des insuffisances cardiaques congestives (4 cas, mais sans que la différence soit significative) (159).

* **Parécoxib**

La tolérance cardiovasculaire du parécoxib est évaluée dans le cas d'études post-pontage coronaire, non publiées à l'heure actuelle.

3.5.4.2. Cas de pharmacovigilance publiés

* **Une étude rétrospective** basée sur la survenue de pathologies coronariennes sévères a permis de comparer des patients ayant un traitement à base de célécoxib ou de rofécoxib et les patients non traités par des AINS. Les patients traités par le rofécoxib à des doses supérieures à 25 mg/j ont présenté un taux de maladies coronariennes 1,7 fois plus important par rapport aux patients non traités et 1,78 plus important par rapport à ceux traités par le célécoxib. Cependant une augmentation de ce risque n'a pas été mise en évidence à des doses inférieures à 25 mg/j (155).

* **Trois cas de torsades de pointe** ont été décrits lors du traitement par célécoxib (100 mg/j ou 200 mg/j). Les personnes touchées présentaient des anomalies cardiaques préexistantes pouvant les prédisposer au développement de torsades de pointe (123).

* **Un cas de thrombose de la veine centrale de la rétine** a été rapporté chez une femme âgée de 72 ans, traitée par du rofécoxib (25 mg/j) depuis 6 mois dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde. Une baisse de la vision de l'oeil droit s'est alors produite (112). Le fait que les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde soient plus facilement disposés à répondre à des *stimuli* thrombotiques et que les AINS inhibiteurs sélectifs de la COX-2 aient un effet prothrombotique, sont une des explications possibles à la survenue de ce phénomène.

3.5.5. Tolérance hépatique

Des augmentations des transaminases ont été rapportées, mais l'incidence des événements hépatiques a toujours été comparable à celle du placebo (< 1 %) (15, 30, 141, 147). En cas de persistance des anomalies (3 fois la normale), le traitement par rofécoxib ou célécoxib devra être arrêté. Le rofécoxib est en outre contre-indiqué dans l'insuffisance hépatique modérée. Le rofécoxib et le célécoxib sont tous les deux contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Tableau 62 : Agrégation plaquettaire chez des sujets sains âgés et non âgés - Célécoxib (120).

Parecoxib sodium does not impair platelet function in healthy elderly and Non elderly individual - 2001 (120).

Méthodologie	Inclusion (critères définis par le protocole)	Résultats
<p>Objectif Comparer les effets du parécoxib sur la fonction plaquettaire au kétorolac chez des patients âgés et non âgés.</p> <p>Type d'étude Etude en double aveugle, randomisée, en groupe parallèle. 110 patients. 2 groupes de patients : - Non âgés 18-55 ans (n = 48) - Âgés : 65-95 ans (n = 62)</p> <p>Schéma posologique * <u>Pour les patients non âgés</u> : - groupe 1 : parécoxib 80 mg IV (n = 15), - groupe 2 : kétorolac 120mg IV (n = 15), - groupe 3 : <i>placebo</i> (n = 18). * <u>Pour les patients âgés</u> : - groupe 1 : parécoxib 20 mg IV (n = 6), - groupe 2 : parécoxib 80 mg IV (n = 15), - groupe 3 : kétorolac 60 mg IV (n = 21), - groupe 4 : <i>placebo</i> (n=20).</p> <p>Durée de l'étude : - 7 jours pour le parécoxib et le <i>placebo</i>. - 5 jours pour le kétorolac + 2 jours de <i>placebo</i>.</p>	<p>- Examen physique et résultats des examens de laboratoire normaux. - 60 % d'agrégation plaquettaire (minimum). - ECG anormal pour les patients âgés.</p> <p>Exclusion - Antécédent pathologique dans les 3 derniers mois. - Ulcérations gastro-intestinales dans les 3 derniers mois. - Grossesse. - Prise médicamenteuse dans les 14 jours précédant l'étude. - Alcoolisme, tabagisme - Allergie aux AINS ou coxibs.</p> <p>Évaluation - Agrégation plaquettaire (acide arachidonique, ADP, collagène) à J8. - Temps de saignement. - Concentration de thromboxane B2.</p> <p>Analyse statistique Kruskal-Wallis test Wilcoxon rank test</p>	<p>54 patients ont participé à l'analyse plaquettaire.</p> <p>* <u>Nombre de patients évalués</u> — <i>Patients non âgés</i> : - groupe 1 : 15, - groupe 2 : 14, - groupe 3 : 18. — <i>Patients âgés</i> : - groupe 1 : non renseigné, - groupe 2 : 14, - groupe 3 : 20, - groupe 4 : 20.</p> <p>* <u>Agrégation plaquettaire avec l'acide arachidonique</u> : — patients âgés et les patients non âgés : - pas de différence significative entre <i>placebo</i> et parécoxib. - différence significative entre parécoxib et kétorolac (< 0,001).</p> <p>* <u>Agrégation plaquettaire avec le collagène</u> : — patients non âgés : - aucune différence significative entre les traitements, - différence significative entre parécoxib/kétorolac et entre kétorolac/<i>placebo</i> (p < 0,001) - aucune différence entre <i>placebo</i>/parécoxib.</p> <p>* <u>Temps de saignement</u> : - grande variabilité individuelle dans chaque groupe, - différence significative entre parécoxib et kétorolac chez les patients non âgés.</p> <p>* <u>Tolérance</u> deux cas d'augmentation de l'urémie et de la créatininémie.</p>

Conclusion des auteurs

Le parécoxib n'a aucun effet sur l'agrégation plaquettaire et le temps de saignement. Il serait moins associé à des saignements, et est plus sûr que le kétorolac.

Conclusion du CNHIM

Il est noté une absence d'activité antiCox-1.

La posologie de kétorolac chez les patients non âgés est une posologie élevée.

3.5.6. Tolérance hématologique

Au niveau des plaquettes, seule la COX-1 est exprimée et est responsable de l'agrégation plaquettaire.

Un essai comparatif *versus* naproxène (500 mg x 2) a montré que le célécoxib - même à une dose supratherapeutique (600 mg x 2) -, n'interfère pas sur le mécanisme normal de l'agrégation plaquettaire et l'hémostase (98).

De même, le parécoxib n'a pas d'effet sur l'agrégation plaquettaire aux doses de 20 et 40 mg x 2/j en IV (120).

3.5.7. Autres effets indésirables

Des réactions allergiques ont été décrites lors du traitement par célécoxib et rofécoxib.

Le célécoxib est un dérivé sulfonamide, ce qui pourrait expliquer le développement de réactions anaphylactiques.

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie et angioedème) et des réactions cutanées graves (syndromes Stevens Johnson et de Lyell, érythème multiforme...) ont été rapportées lors de la commercialisation du valdécoxib. Elles ne peuvent être exclues pour le parécoxib qui est son promédicament.

Les effets indésirables du parécocib utilisé à court terme sont des nausées, maux de tête, douleurs abdominales, fièvre, prurit.

3.5.7.1. Essais cliniques

Des événements cutanés (rashes, prurit, urticaire) ont été rapportés avec le célécoxib lors d'une étude clinique versus naproxène (15) (2 %, incidence équivalente avec le naproxène). 80 % des patients ayant arrêté leur traitement pour effet indésirable cutané appartiennent au groupe célécoxib.

Lors d'un essai comparatif évaluant sa tolérance digestive, le célécoxib a été responsable de plus d'événements cutanés que l'ibuprofène et le diclofénac (7,5 % versus 4,1 %) auxquels il était comparé (141).

3.5.7.2. Cas de pharmacovigilance publiés

Différentes manifestations allergiques ont été rapportées.

* Urticaire et angioedème

— Urticaire et angioedème ont été décrits lors du traitement par célécoxib et rofécoxib avec une sensibilité croisée lors du remplacement de l'un par l'autre (63, 85).

Un cas associant urticaire et angioedème à un bronchospasme, des vomissements et une syncope, après une seule prise de célécoxib, a été décrit. La patiente avait été traitée précédemment pendant 3 mois avec le célécoxib et l'avait arrêté (64).

* **Syndrome de Stevens-Johnson** : observé avec le célécoxib (33) et le valdécoxib commercialisé aux USA.

* **Nécrolyse de l'épiderme** observée avec le célécoxib (17).

* **Vascularite allergique associée à un purpura nécrotique** observée avec le célécoxib qui a conduit au décès du patient à la suite d'insuffisances hépatique et rénale et d'une CIVD (141).

3.6. Renseignements thérapeutiques

En bref

Le célécoxib et le rofécoxib sont indiqués dans : le soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose (célécoxib : 200 mg répartis en une ou deux prises et si besoin, 200 mg deux fois par jour ; rofécoxib 12,5 mg jusqu'à 25 mg en une seule prise) et le soulagement des symptômes dans le traitement la polyarthrite rhumatoïde (célécoxib : 200 à 400 mg répartis en 2 prises ; rofécoxib : 12,5 mg jusqu'à 25 mg en une seule prise).

Le parécocib est indiqué dans le traitement à court terme des douleurs post-opératoires.

Les coxibs sont contre-indiqués en cas de grossesse, d'allaitement, d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients du médicament, d'antécédents allergiques, d'ulcère peptique évolutif ou hémorragie gastro-intestinale, d'entérocolopathies inflammatoires, d'insuffisance cardiaque congestive sévère et d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale sévère ; célécoxib et parécocib sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité connue aux sulfamides.

3.6.1. Indications

3.6.1.1. CELEBREX®

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

3.6.1.2. VIOXX®

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

3.6.1.3. DYNASTAT®

Traitement à court terme des douleurs post-opératoires.

3.6.2. Posologies

3.6.2.1. CELEBREX®

* Arthrose

200 mg répartis en une ou deux prises et si besoin, 200 mg deux fois par jour.

* Polyarthrite rhumatoïde

200 à 400 mg répartis en 2 prises. La dose journalière maximale recommandée est de 400 mg.

3.6.2.2. VIOXX®

La dose de départ recommandée chez l'adulte est de 12,5 mg mais elle peut être augmentée à 25 mg en une seule prise. La dose de 25 mg ne doit pas être dépassée.

3.6.2.3. DYNASTAT®

40 mg en intra veineuse (IV) ou en intra musculaire (IM) suivi toutes les 6 à 12 heures d'une administration de 20 mg à 40 mg en fonction des besoins, sans dépasser 80 mg/j.

3.6.3. Mode d'administration

3.6.3.1. CELEBREX®

Le médicament peut être pris pendant ou en dehors des repas.

3.6.3.2. VIOXX®

Les comprimés sont à prendre en une prise pendant ou en dehors des repas, à avaler avec un peu d'eau.

3.6.3.3. DYNASTAT® : voies IV et IM.

3.6.4. Adaptation de posologie

3.6.4.1. CELEBREX®

Chez les patients noirs, le sujet âgé, l'insuffisance hépatique ou rénale, le traitement sera initié à la dose la plus faible (200 mg/jour).

Le célécoxib n'est pas indiqué chez l'enfant.

3.6.4.2. VIOXX®

- Chez l'insuffisant hépatique léger, la dose maximale est 12,5 mg.

- Chez l'insuffisant rénal modéré (clairance de la créatinine de 30 à 80 ml/min) une adaptation de posologie n'est pas nécessaire.

- Chez le sujet âgé, une attention particulière sera portée lorsque la dose quotidienne est augmentée de 12,5 à 25 mg.

Le rofécoxib n'est pas indiqué chez l'enfant.

3.6.4.3. DYNASTAT®

Chez les patients âgés (≥ 65 ans) et de moins de 50 kg ou en cas d'insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7 à 9), la posologie doit être adaptée (réduite de moitié ; dose maximale 40 mg/j).

Le parécoxib n'est pas indiqué chez l'enfant

3.6.5. Contre-indications

3.6.5.1. Contre-indications propres au célécoxib, au rofécoxib et au parécoxib

* Grossesse

Il a été observé des malformations chez les espèces animales étudiées.

Chez la femme, le risque au cours de la grossesse n'est pas connu mais les inhibiteurs de la Cox-2 pourraient entraîner une inertie utérine et une fermeture prématurée du canal artériel lors du troisième trimestre, comme les autres médicaments inhibant la synthèse des prostaglandines.

Le célécoxib est contre-indiqué pendant toute la durée de la grossesse et chez la femme en âge de procréer; et en cas de découverte d'une grossesse au cours du traitement, il devra être arrêté.

Le rofécoxib est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse et il pourra être administré au cours des deux premiers trimestres si le bénéfice pour la patiente justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Le parécoxib est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse.

* Allaitement

Les inhibiteurs de la Cox-2 sont excrétés dans le lait chez la rate.

* **Hypersensibilité** au principe actif ou à l'un des excipients du médicament.

* **Antécédents allergiques** : antécédents de bronchospasme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, d'œdème de Quincke, d'urticaire ou autres réactions de type allergique déclenchés par la prise d'acide acétylsalicylique ou d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) ou autres inhibiteurs de la Cox-2.

* **Ulcère peptique évolutif ou hémorragie gastro-intestinale.**

* **Entérocolopathies inflammatoires.**

* **Insuffisance cardiaque congestive sévère.**

* **Insuffisance hépatique** : sévère (célécoxib : albumine sérique < 25 g/l ou score de Child-Pugh ≥ 10 ; rofécoxib : score de Child-Pugh > 7 ; parécoxib : score de Child-Pugh > 9).

* **Insuffisance rénale sévère** (patients ayant une clairance de la créatinine estimée < 30 ml/min) uniquement pour le célécoxib et le rofécoxib.

3.6.5.2. Contre-indication spécifique au célécoxib et parécoxib

Hypersensibilité connue aux sulfamides.

3.6.6. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

3.6.6.1. Précautions d'emploi communes au célécoxib, au rofécoxib et au parécoxib

* En cas d'antécédents gastriques

Des précautions devront être prises chez les patients ayant des antécédents de pathologie gastro-intestinale (ulcères et atteintes inflammatoires) car des perforations gastro-intestinales hautes, des ulcères et des hémorragies ont été observés chez des patients lors d'un traitement par les inhibiteurs de la Cox-2.

* En cas d'antécédents cardiaques ou d'hypertension artérielle

Les inhibiteurs de la Cox-2 devront être administrés avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque, de dysfonction ventriculaire gauche ou d'hypertension artérielle et chez les patients avec des œdèmes pré-existants de toute origine. L'inhibition des prostaglandines peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et une rétention hydrique.

Des précautions sont nécessaires chez les patients traités par des diurétiques et des médicaments anti-hypertenseurs, ou présentant un risque d'hypovolémie.

* Sujets âgés (≥ 65 ans)

La dose minimale efficace devra être utilisée et une surveillance médicale exercée car une altération de la fonction rénale ou hépatique, ou un dysfonctionnement cardiaque, est plus probable chez les sujets âgés.

* Précautions particulières

Les inhibiteurs de la Cox-2 peuvent masquer une fièvre. Les patients qui présentent des étourdissements, des vertiges ou une somnolence lors du traitement, devront s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines. La quantité de lactose présente dans la forme galénique de rofécoxib et célécoxib n'est probablement pas suffisante pour induire une intolérance au lactose.

3.6.6.2. Précautions d'emploi spécifiques au rofécoxib

* Insuffisance rénale

La fonction rénale devra être surveillée chez les patients ayant une altération significative de la fonction rénale, une insuffisance cardiaque non compensée ou une cirrhose.

* Déshydratation sévère

* Atteinte hépatique

Des élévations des transaminases ont été rapportées chez environ 1 % des patients traités.

En cas de persistance des anomalies (> 3 N), le rofécoxib devra être arrêté.

* Posologie élevée

À des doses quotidiennes supérieures à 25 mg, le risque de symptômes gastro-intestinaux, d'œdèmes ou d'HTA est augmenté.

3.6.6.3. Précautions d'emploi spécifiques au parécoxib

* Traitement des douleurs après pontage coronarien

Les patients ayant subi un pontage coronarien présentent un risque accru d'effets indésirables tels qu'un accident vasculaire cérébral, une dysfonction rénale ou une complication de la plaie sternale.

*** Fonction rénale**

Des précautions doivent être prises chez le patient présentant un dysfonctionnement de la fonction rénale ou d'autre état accompagné d'une déshydratation.

*** Atteinte hépatique**

Le parécocixib doit être utilisé avec précaution (adaptation de posologie) chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7-9).

*** Précautions particulières**

Le parécocixib peut masquer une fièvre. Dans des cas isolés, une aggravation de l'infection des tissus mous a été décrite lors de l'utilisation des AINS et dans des études précliniques. Un suivi attentif de la suture devra être effectué chez les patients opérés traités afin de surveiller l'infection.

3.6.7. Effets indésirables**3.6.7.1. CÉLÉBREX® (RCP, 08/04/2002)**

Environ 7400 patients ont été traités par le célécoxib lors d'essais contrôlés, parmi lesquels environ 2300 ont été traités pendant un an ou plus. Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients traités par le célécoxib lors de 12 études contrôlées versus *placebo* et/ou produit de référence. Les effets indésirables listés ont une fréquence égale ou supérieure à celle du placebo, et le taux d'arrêt pour effets indésirables était de 7,1 % pour les patients traités par le célécoxib et de 6,1 % pour les patients traités par le placebo.

D'autres événements comprenant des observations très rares et isolées, indépendamment de leur imputabilité, provenant de l'expérience acquise depuis la commercialisation chez plus de 5,3 millions de patients traités, sont inclus.

Fréquents ≥ 1 %

- Généraux: oedème périphérique / rétention liquidienne.
- Gastro-intestinal douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie, flatulence.
- Système nerveux étourdissements.
- Psychiatrie: insomnie.
- Respiratoire: pharyngite, rhinite, sinusite, infections des voies respiratoires supérieures.
- Peau: éruption.

Peu fréquents (1% - 0,1%)

- Hématologie: anémie.
- Cardio-vasculaire: hypertension, palpitations.
- Gastro-intestinal : constipation, éructation, gastrite, stomatite, vomissements.
- Foie anomalie des fonctions hépatiques, élévation des ALAT et ASAT.
- Métabolisme: anomalie de la fonction rénale (augmentation de la créatinine, de l'urée sanguine, hyperkaliémie).
- Système nerveux vision floue, hypertonie, paresthésie.
- Psychiatrie : anxiété, dépression.
- Respiratoire toux, dyspnée.
- Peau : urticaire.
- Autres crampes des membres inférieurs, acouphènes, fatigue, infections de l'appareil urinaire.

Rares ($< 0,1\%$)

- Hématologie: leucopénie, thrombocytopenie.
- Gastro-intestinal : ulcérations duodénale, gastrique et œsophagienne, dysphagie, perforation intestinale, œsophagite, méléna.

- Système nerveux: ataxie.
- Peau : alopecie, photosensibilité.
- Autre: altération du goût.

Suite à l'expérience post-marketing, ont été également rapportés : céphalées, nausées et arthralgies ainsi que les **très rares cas ($< 1/10\ 000$) et isolés** suivants:

- Réactions allergiques: réactions allergiques graves, choc anaphylactique, oedème de Quincke.
- Hématologie: pancytopenie.
- Cardiovasculaire: insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde.
- Troubles gastro-intestinaux: hémorragie gastro-intestinale, pancréatite aiguë.
- Réactions immunologiques : vascularite, myosite.
- Foie : hépatite, ictère.
- Troubles psychiatriques : confusion mentale.
- Troubles rénaux et urinaires: insuffisance rénale aiguë.
- Respiratoire: bronchospasme.
- Peau et annexes : cas isolés d'exfoliation cutanée incluant syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique, érythème polymorphe.

3.6.7.2. vioxx® (RCP, 20/12/2002)

Dans les essais cliniques, la sécurité d'emploi du rofécoxib a été évaluée chez environ 11600 sujets, dont environ 1000 patients traités pendant un an ou plus. Au cours des études cliniques chez des patients traités par rofécoxib 12,5 mg ou 25 mg pendant une période allant jusqu'à 6 mois ou depuis la mise sur le marché du médicament, les événements indésirables suivants, imputés au médicament, ont été rapportés avec une incidence supérieure à celle du *placebo*.

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- Diminution de l'hématocrite
- Étourdissement, céphalée.
- Hypertension.
- Douleur abdominale, brûlures d'estomac, gêne épigastrique, diarrhée, nausées, dyspepsie.
- Élévation du taux d'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase.
- Prurit.
- Troubles généraux et accidents liés au site d'administration : oedème/rétention hydrique.

Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

- Diminution du taux d'hémoglobine, des érythrocytes, des leucocytes.
- Prise de poids.
- Dépression, diminution de l'acuité intellectuelle.
- Insomnie, somnolence, vertige.
- Acouphènes.
- Ballonnement abdominal, constipation, ulcération buccale, vomissements, gaz, reflux acide.
- Élévation du taux des phosphatases alcalines.
- Rash, dermite atopique.
- Crampe musculaire.
- Élévation de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, protéinurie.
- Troubles généraux et accidents liés au site d'administration : asthénie/fatigue, douleur thoracique.

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

- Dyspnée.
- Ulcères gastro-duodénaux, perforation gastro-intestinale et saignement (surtout chez le sujet âgé), gastrite.

Très rare (<1/10 000)

- Thrombocytopenie.
- Réactions d'hypersensibilité dont angio-oedème, urticaire, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes et vascularite.
- Anxiété, confusion, hallucinations.
- Paresthésie.
- Vision trouble.
- Insuffisance cardiaque congestive.
- Bronchospasme.
- Aggravation de la maladie inflammatoire de l'intestin.
- Hépatotoxicité y compris hépatite avec ou sans ictère.
- Alopécie, réactions de photosensibilisation.
- Hyperkaliémie, atteinte rénale dont insuffisance rénale, généralement réversible après l'arrêt du traitement.

Cas isolé

- Méningite aseptique.
- Infarctus du myocarde (aucune relation de cause à effet n'a été établie).
- Insuffisance hépatique. (cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).
- Effets indésirables cutanéomuqueux et réactions cutanées sévères y compris syndrome de Stevens-Johnson.
- Néphrite interstitielle.

Au cours des études cliniques, le profil des effets indésirables a été similaire chez les patients traités par rofécoxib pendant 1 an ou plus.

Un syndrome néphrotoxique a été rapporté en association avec l'utilisation d'autres AINS et ne peut être exclu pour le rofécoxib.

3.6.8. Interactions médicamenteuses**3.6.8.1. Interactions médicamenteuses communes au célécoxib, au rofécoxib et au parécoxib**

* Interactions pharmacodynamiques

— **Anticoagulants oraux** : association déconseillée
Des hémorragies associées à un allongement du taux de prothrombine INR ont été observées en cas d'association, essentiellement chez les sujets âgés (il est déconseillé d'associer les AINS et les AVK). En conséquence, l'activité anticoagulante devra être étroitement surveillée (82).

— **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion** : précaution d'emploi. En cas d'association, le risque d'insuffisance rénale aiguë peut être augmenté (les AINS peuvent réduire les effets des diurétiques et des anti-hypertenseurs) ; il convient d'hydrater le malade et de surveiller la fonction rénale en début de traitement.

— **Ciclosporine et tacrolimus** : à prendre en compte
En cas d'association, la fonction rénale devra être surveillée car il peut y avoir une augmentation de la néphrotoxicité de la ciclosporine ou du tacrolimus.

— **Acide acétylsalicylique** : association déconseillée
Il est déconseillé d'associer les anti-inflammatoires entre eux, en raison de la synergie additive de leurs effets toxiques. Les inhibiteurs de la cox-2 peuvent être utilisés en association avec une faible dose d'acide acétylsalicylique mais ne peuvent se substituer à l'acide acétylsalicylique dans le cadre de la prévention cardiovasculaire.

* Interactions pharmacocinétiques

— **Lithium** : association déconseillée.

Les inhibiteurs de la cox-2 peuvent diminuer l'excrétion rénale du lithium et provoquer une augmentation de la lithiémie qui peut atteindre des valeurs toxiques. En cas d'association, il convient de surveiller étroitement la lithiémie et d'adapter éventuellement la posologie.

— **Méthotrexate** : précaution d'emploi

Les inhibiteurs de la cox-2 peuvent augmenter la concentration plasmatique en méthotrexate et donc sa toxicité (diminution de la clairance rénale du méthotrexate et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par les AINS) ; il convient d'exercer un contrôle hebdomadaire de l'hémogramme.

3.6.8.2. Interactions médicamenteuses spécifiques au célécoxib

L'association du célécoxib avec des inducteurs du CYP2C9 (rifampicine, carbamazépine, ou barbituriques) peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques du célécoxib.

Le célécoxib inhibe le CYP2D6. Même s'il n'est pas un puissant inhibiteur de cette enzyme, une diminution de la posologie peut être nécessaire pour les médicaments dont la dose est adaptée pour chaque patient et qui sont métabolisés par le CYP2D6 (antidépresseurs, neuroleptiques, anti-arythmiques).

3.6.8.3. Interactions médicamenteuses spécifiques au rofécoxib

Une attention particulière sera portée en cas d'administration concomitante de rofécoxib et de :

- médicaments métabolisés par le CYP1A2 (théophylline, amitriptyline ...),
- substrats du CYP3A4,
- des inducteurs puissants du cytochrome P450 (envisager la dose de 25 mg).

3.6.8.4. Interactions médicamenteuses spécifiques au parécoxib

Lors de l'utilisation concomitante du parécoxib avec la morphine, une plus faible dose (28-36 %) de morphine pourra être utilisée pour obtenir le même niveau clinique d'analgésie.

L'association avec des inducteurs du CYP2C9 (rifampicine, carbamazépine, dexaméthasone ou barbituriques) et des substrats du CYP2C19 (phénytoïne, diazépam, imipramine) peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques.

3.6.8.5. Interactions communes célécoxib, parécoxib

Avec le fluconazole : dose de parécoxib diminuée chez les patients recevant du fluconazole et dose de célécoxib : moitié de la dose recommandée chez les patients traités par fluconazole.

3.6.8.6. Interaction avec l'aspirine

Il existe une interaction pharmacologique entre certains AINS (l'ibuprofène, par exemple) et l'aspirine à petites doses, l'ibuprofène diminuant les effets anti-agrégants de l'aspirine (12, 32), au moins chez les patients présentant une cardiopathie (103).

À l'inverse, ce qui est très important sur le plan de la pratique clinique quotidienne, il n'y a pas d'interaction entre le célécoxib et le rofécoxib d'une part et l'aspirine d'autre part (32, 168).

Ces données viennent de trouver une prolongation dans un article du Lancet qui montre sur étude cas témoin que chez les patients traités par aspirine il y aurait une augmentation du risque cardiovasculaire pour ceux recevant l'ibuprofène (167).

z

3.6.8.7. Interaction avec les IEC

Il a été montré que contrairement au rofécoxib (données d'AMM), dans une étude en double aveugle, le célécoxib ne modifie pas la pression artérielle chez le patient traité par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (164).

3.6.8.8. Interaction avec les antagonistes de l'angiotensine II

L'association du célécoxib et de l'irbésartan n'affecte l'hémodynamique et la fonction rénale (87).

3.6.8.9. Interactions avec le méthotrexate

Le célécoxib n'affecte pas la pharmacocinétique du méthotrexate prescrit dans la polyarthrite rhumatoïde. Cela doit être confirmé chez la personne âgée et l'insuffisant rénal (81).

3.6.8. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté au cours des essais cliniques.

Des doses uniques (de 1000 mg pour le rofécoxib ou 1200 mg pour le célécoxib) et des doses multiples (250 mg/j durant 14 jours pour le rofécoxib ou 2400 mg/j durant 14 jours pour le célécoxib) administrées à des volontaires sains, n'ont pas provoqués de toxicité significative.

En cas de surdosage, une prise en charge médicale est nécessaire avec par exemple, évacuation gastrique de la substance clinique absorbée, surveillance clinique et si nécessaire, traitement symptomatique. Les deux substances actives ne sont pas dialysables.

3.7. Perspectives d'avenir

3.7.1. Prévention et traitement des tumeurs

3.7.1.1. Généralités

La COX-2 est surexprimée dans un grand nombre de tumeurs humaines et dans les polypes colorectaux. La surexpression de prostaglandines pourrait contribuer à la carcinogénèse en réduisant la surveillance immunitaire, en inhibant l'apoptose et/ou en stimulant l'angiogénèse.

Le célécoxib fait actuellement l'objet de nombreux essais cliniques :

- d'une part en prévention, en traitement adjuvant pour prévenir les rechutes et au stade métastatique en complément de la chimiothérapie ou de l'hormonothérapie,
- d'autre part dans le traitement de nombreuses tumeurs localisées au niveau du sein, du poumon, du colon et de la prostate.

3.7.1.2. Prévention de la polypose colorectale et de l'adénocarcinome du côlon (22, 84, 91, 132, 139)

Plusieurs études épidémiologiques et essais cliniques ont montré que les AINS administrés au long cours

diminuaient la formation des polypes et l'incidence des cancer colorectaux. Cependant, ce type de traitement ne peut être envisagé du fait du mauvais rapport bénéfice / risque (toxicité gastro-duodénale).

Un essai en double aveugle *versus placebo* a évalué l'activité du célécoxib sur le développement de polypes colorectaux chez 77 patients souffrant d'une polypose adénomateuse familiale. Après six mois de traitement, le nombre et la taille des polypes diminuent de façon significative après administration de célécoxib 400 mg, deux fois par jour. La tolérance est comparable à celle du *placebo*.

Aux Etats-Unis, le célécoxib dispose d'une indication dans la réduction des polypes colorectaux dans la polypose adénomateuse colique.

D'autres essais devront évaluer l'activité des inhibiteurs spécifiques de la COX-2 sur la prévention de l'adénocarcinome ou de l'adénome du côlon.

3.7.1.3. Traitement adjuvant du cancer du poumon non à petites cellules

Le rôle du célécoxib (400 mg deux fois par jour) a été évalué en addition à une chimiothérapie préopératoire (2 cycles de paclitaxel /carboplatine) chez 29 patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules, dans l'espoir qu'il induise une régression tumorale.

Sur 16 patients ayant terminé le traitement, l'association a induit une réponse chez 37 % d'entre eux (soit plus de 95 % de destruction des cellules tumorales), contre 6 % habituellement obtenus avec la chimiothérapie seule.

L'addition du célécoxib pourrait stimuler la réponse à la chimiothérapie préopératoire (Altorki, congrès ASCO Orlando).

3.7.2. Maladie d'Alzheimer

De nombreuses études suggèrent que la maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative à composante inflammatoire.

La présence de macrophages et d'astrocytes activés synthétisant des médiateurs inflammatoires dans les plaques séniles neuritiques et l'hypocampe pourraient être à l'origine de la neurodégénérescence dans la MA. Cette hypothèse est corroborée par l'observation d'une réduction possible du risque de développer la maladie chez les consommateurs au long cours d'AINS. Par ailleurs, les autopsies ont révélé une surexpression des COX-2 au niveau des régions cérébrales affectées par la MA.

Les inhibiteurs de la COX-2 pourraient présenter un intérêt thérapeutique en intervenant sur la neurodégénérescence selon cinq axes d'intervention (21, 113, 146) :

- réduction de la production de prostaglandines inflammatoires neurotoxiques,
- augmentation de la recapture du glutamate, neurotoxique via les récepteurs NMDA,
- diminution de la production de radicaux libres impliqués dans la dégénérescence neuronale,
- diminution de la synthèse d'IL-6 par les macrophages et astrocytes, interleukine potentiellement impliquée dans la neurodégénérescence,
- diminution de la mort cellulaire programmée neuronale (effet pro-apoptotique potentiel des COX-2 au niveau cérébral).

Deux études de phase II sont conduites afin d'évaluer la capacité du rofécoxib à prévenir ou retarder l'apparition des symptômes de la MA chez des patients ayant des troubles cognitifs modérés (114). Une troisième étude est conduite pour évaluer l'action du célécoxib lorsque le diagnostic de MA est posé. La tolérance digestive devra également être évaluée à long terme pour quantifier le rapport bénéfice-risque de ce type de traitement au long cours.

3.7.3. Prévention des accouchements prématurés

Les AINS atténuent les contractions utérines et retardent la délivrance. Ils ne sont néanmoins pas prescrits en situation de risque d'accouchement prématuré du fait de leur toxicité fœtale : développement d'hydramnios et fermeture précoce du canal artériel (122). Cette toxicité semble imputée à la seule inhibition des enzymes COX-1 alors que les COX-2 seraient impliquées dans l'accentuation des contractions utérines. Des études cliniques devront être menées pour évaluer l'efficacité et la tolérance des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 dans cette indication.

3.7.4. Dysménorrhées primaires

L'utilisation du rofécoxib a été proposée dans l'indication des dysménorrhées primaires (règles douloureuses). En effet, des phénomènes inflammatoires semblent impliqués dans ce type de pathologie où l'on retrouve des taux élevés de prostaglandines au niveau de l'endomètre et des menstrues.

Un essai randomisé en double aveugle incluant 127 patientes a été conduit *versus placebo* et naproxène (118). Le rofécoxib à la dose de 25 ou 50 mg a montré une efficacité supérieure à celle du *placebo* et similaire à celle du naproxène (550 mg toutes les 12 heures).

La tolérance du rofécoxib est identique à celle du naproxène et statistiquement différente de celle du *placebo*. Cet essai confirme que les COX-2 sont impliquées dans la physiopathologie des dysménorrhées primaires mais ne permet pas de conclure quant au rapport coût-bénéfice du traitement par rofécoxib par rapport au naproxène.

3.7.5. Autres indications

De très nombreuses indications ont été autorisées aux Etats-Unis par la FDA.

Célécoxib : traitement adjuvant de la polypose familiale colorectale.

Rofécoxib : prise en charge de la douleur chez l'adulte, traitement des dysménorrhées primaires.

Des recherches sont menées dans de nombreuses pathologies : douleurs lombaires, douleurs dentaires post-chirurgicales, pharyngite virale, schizophrénie, migraine, cancer, spondylarthrite ankylosante (47), entorse de la cheville (52) ...

3.7.6. Nouveaux AINS inhibiteurs sélectifs de la cox-2

L'étoricoxib (MK-0663) est un inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2 issu de la recherche Merck, comme le

rofécoxib. Son ratio d'IC50 (μM) cox1/cox2 sur sang total est de 106, une valeur largement supérieure aux autres coxibs (130).

Différentes études ont été menées en comparaison à d'autres AINS :

- dans le traitement de la crise aiguë de goutte (138) : à la dose de 120 mg /j *versus* indométacine (50 mg, 3 fois par jour).

L'étoricoxib a montré une efficacité comparable à l'indométacine avec une incidence moins importante des effets indésirables ; cependant, la multiplicité des résultats rend l'analyse difficile,

- dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (109) : à la dose de 90 mg/j *versus placebo* et naproxène (500 mg, 2 fois par jour), l'étoricoxib a montré une efficacité supérieure au *placebo* et au naproxène,

- dans le traitement de l'arthrose (101) : à la dose de 60 mg/j *versus placebo* et naproxène (500 mg, 2 fois par jour), l'étoricoxib a montré une efficacité supérieure au *placebo* et comparable au naproxène. La survenue d'effets indésirables a été comparable avec l'étoricoxib et le naproxène.

Des études complémentaires sur une plus longue durée, seraient nécessaires pour évaluer le profil de sécurité et d'efficacité de l'étoricoxib.

Le valdécoxib (SC-65872) (promédicament) injectable du valdécoxib vient d'obtenir son AMM européenne dans l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et dans la dysménorrhée.

Son efficacité analgésique à la dose de 10 et 20 mg/jour en une prise dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde est supérieure au *placebo* et comparable à celles des AINS conventionnels.

Des études ont été récemment publiées dans d'autres indications : chirurgie dentaire et chirurgie orthopédique.

D'autres coxibs sont en développement comme le lumiracoxib.

4. Conclusion, stratégie thérapeutique

Les AINS sont indiqués dans le traitement symptomatique à action immédiate des poussées inflammatoires et douloureuses de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde. Ils ne représentent qu'une partie de la prise en charge globale de ces maladies chroniques et invalidantes.

Médicaments efficaces, leur emploi est limité par leur toxicité notamment gastro-intestinale. Le développement des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2, ou coxibs : célécoxib, rofécoxib, parécoxib/valdécoxib) répond ainsi à un objectif pharmacologique très attendu l'amélioration du rapport bénéfice/risque des anti-inflammatoires par la réduction de l'incidence des effets indésirables, gastro-intestinaux en particulier.

En terme d'efficacité, les essais cliniques dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde montrent une efficacité similaire des coxibs par rapport aux AINS à dose anti-inflammatoire thérapeutique.

Sur le plan de la tolérance gastro-intestinale, les résultats des essais de phase II et III montrent aux doses thérapeutiques une meilleure tolérance digestive que celle observée avec les AINS non sélectifs de la COX-2 (notamment lors des études endoscopiques).

Sur le plan de la tolérance cardiaque, il a été mis en évidence avec le rofécoxib des effets indésirables à type d'hypertension, d'œdème, mais pas de thrombose. Bien que les quelques études publiées à ce jour ne montrent pas de toxicité cardiovasculaire du célécoxib, l'hypothèse d'un éventuel effet classe semble à écarter.

Il existe une toxicité dermatologique – rash avec le célécoxib et le métabolite actif du parécoxib (le valdécoxib) et syndrome de Lyell avec le parécoxib – survenant dans de très rares cas.

Au total, il est légitime de constater que les coxibs ont amélioré le rapport bénéfice-risque des thérapeutiques anti-inflammatoires utilisées dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde. Cependant, compte tenu :

- d'une part de l'existence du risque d'effets gastro-intestinaux non négligeables pour certains patients - saignements, occlusions, perforations ou sténoses parfois mortels, publiés en pharmacovigilance,
- et d'autre part, des interrogations sur le risque cardiovasculaire, il est urgent que des recommandations sur la prescription – incluant la place des gastroprotecteurs, notamment des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) – et la surveillance du traitement par coxibs soient élaborées.

Ces recommandations mériteraient ensuite d'être réévaluées au plan de la tolérance grâce à des essais de phase IV et un suivi en pharmacovigilance.

Une stratégie thérapeutique en fonction des indications peut être envisagée.

- 1) Dans le traitement de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde, le choix thérapeutique est guidé par le profil du patient :

- Chez les patients présentant un risque gastro-intestinal, le risque de récurrence d'ulcère hémorragique est comparable que le patient prenne un coxib seul ou l'association AINS + IPP. Il n'existe pas de stratégie thérapeutique prévenant complètement le risque digestif. Il pourrait être intéressant chez ces patients d'évaluer l'association coxibs + IPP ou misoprostol. Les coxibs pourraient être préférés à condition que la coprescription d'IPP ne soit pas systématique et soit correctement évaluée, et soit globalement diminuée par rapport aux AINS classiques.

- Dans les poussées, les AINS classiques à dose thérapeutique anti-inflammatoire pourraient céder la place aux coxibs du fait de leur meilleure tolérance et d'une efficacité comparable. C'est aussi le cas dans les traitements chroniques, où le risque gastro-intestinal augmente avec la durée d'exposition selon certains auteurs.

- Chez les patients âgés présentant des problèmes rénaux ou cardiaques, le célécoxib semble avoir un meilleur profil de tolérance que le rofécoxib, tout en restant très vigilant sur la fonction rénale.

- Chez les patients sous aspirine à faible dose à visée anti-agrégante et devant recevoir des AINS, les coxibs ne semblent pas diminuer le risque de complications digestives graves, mais ils ont l'avantage de ne pas présenter d'interaction avec l'aspirine (contrairement à l'ibuprofène).

- Chez les patients éligibles aux coxibs et présentant une hypersensibilité aux sulfamides, le rofécoxib qui n'est pas un sulfamide doit être préféré au célécoxib qui est un sulfamide (remarque : le valdécoxib est aussi un sulfamide).

Des études complémentaires coût-efficacité sur les patients à risque, et des essais comparant les coxibs entre eux devront être réalisés pour affiner cette stratégie.

- 2) Dans le traitement de la douleur post-opératoire, le kétoprofène est actuellement le traitement anti-inflammatoire de choix. Le parécoxib qui vient d'obtenir une AMM européenne constitue une alternative intéressante aux AINS classiques, notamment par son absence d'action sur la fonction plaquettaire pouvant réduire le risque hémorragique et son absence d'action sur la muqueuse digestive. Néanmoins, comme tout nouveau médicament, il faudra s'assurer du respect des contre-indications et des précautions d'emploi et rapporter avec précision tout élément nouveau de pharmacovigilance.

La bonne utilisation des coxibs devrait permettre d'atteindre l'objectif de santé publique inscrit dans la nouvelle loi d'orientation de santé publique : réduire de 20% à l'horizon 2007 la fréquence des complications iatrogènes des AINS (hémorragiques ou gastro-duodénales sérieuses) chez les patients arthrosiques (1).

Références bibliographiques

- 1 - Anonyme. Direction Générale de la Santé, Rapport du Groupe Technique National de définition des objectifs, élaboration de la loi d'orientation de santé publique, 10 mars 2003. www.sante.gouv.fr.
- 2 - Anonyme. Arthrose : la prise en charge en médecine générale. Etude Thalès-Cemka-Eval. Observatoire épidémiologique des maladies chroniques. *Quotidien du Médecin* 2002; n° 716: 10.
- 3 - Anonyme. National center for chronic disease prevention and health promotion – Targeting arthritis : public health takes action 2002. www.dcd.gov/nccdp.php.
- 4 - Anonyme. Exercise prescription for older adults with osteoarthritis pain: consensus practice recommendations. American Geriatrics Society panel on exercise on osteoarthritis. *JAGS* 2001 ; 49 : 808-23.
- 5 - Anonyme. Ministère de l'emploi et de la Solidarité. Expositions aux contraintes et nuisances dans la construction. Résultats de l'enquête SUMER 1994. Etude 99.12 N°49.3.

- 6** - Anonyme. Fichier épidémiologique et statistique de l'Association des Paralysés de France (FIESTA), structures sociales et médico-sociales ; résultats statistiques par diagnostic et type de structure. Site de l'Association Française des Polyarthritiques : www.apf-moteurline.org/aspetsmedicaux/pathologies/osteoartri/polyarthrumatoide.htm.
- 7** - Anonyme. DREES, Annuaire des statistiques sanitaires et sociales 1999. La Documentation Française.
- 8** - Anonyme. Hypertension diction and follow-up program cooperative group. Effect of stepped care treatment on the incidence of myocardial infarction and angina pectoris : 5-years findings of the hypertension detection and follow-up program. *Hypertension* 1984 ; **6** : 1198-206.
- 9** - Allanore Y, Hilliquin P. La maladie arthrosique. ed Estem, Paris ; 1999 : 65 p.
- 10** - Allhat Collaborative research group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chloralidon : the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *JAMA*, 2000 ; **283** (15) : 1967-75.
- 11** - Avouac B. Anti-inflammatoires non stéroïdiens. in T. Bardin, D. Kuntz. Thérapeutique rhumatologique. ed. Médecine sciences Flammarion, Paris ; 1995 : 797 p.
- 12** - Baigent C, Patronon C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease. *Arthr & Rheum* 2003 ; **48** (1) : 12-20.
- 13** - Barton SF, Langeland FF, Snabes MC, Lecomtte D, Kuss ME, Dhadda S et al. Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynecologic laparotomy surgery. *Anesthesiology* 2002 ; **97** (2) : 306-14.
- 14** - Bensen W, Fiechtner J, McMillen J, Zhao W, Yu S, Woods E et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase 2 inhibitor : a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999 ; **74** : 1095-105.
- 15** - Bensen W, Zhao S, Burke T, Zabinski R, Makuch R, Maurath Cet al. Upper gastrointestinal tolerability of celecoxib, a cox-2 specific inhibitor, compared to naproxen and placebo. *J Rheumatol* 2000 ; **27** (8) : 1876-83.
- 16** - Berenbaum F. Les cyclooxygénases et leurs inhibiteurs : vers une nouvelle pharmacologie ? *Rev Rhum* 1998 ; **65** (11) : 701-8.
- 17** - Berger P, Dwyer D, Corallo C. Toxic epidermal necrolysis after celecoxib therapy. *Pharmacotherapy* 2002 ; **22** : 1193-5.
- 18** - Bertin P, Vergne P. De la prescription actuelle des AINS à celle de demain : les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase de type 2. *Lett Rhumatol* 1999 ; **255** : 12-19.
- 19** - Bikhazi G, Bajwa H, Snabes M, Snabes C, Lecomte D, Talwalker S et al. Parecoxib sodium effectively treats post-laparotomy pain. *Fertil Steril* 1976 ; **3** suppl 1 : S272-S273.
- 20** - Bjarnason I, Sighorsson G, Crane R, Simon T, Hoover M et al. Cox-2 specific inhibition with rofecoxib 25 or 50 mg q.d. does not increase intestinal permeability : a controlled study with placebo (pbo) and indomethacin 50 mg t.i.d. (indo). *Am J Gastroenterol* 1998 ; **93** (9) : 1670.
- 21** - Blain H, Jouzeau JY, Blain A, Terlain B, Trechot P et al. Anti-inflammatoires non stéroïdiens sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 pour la maladie d'Alzheimer. Justifications et perspectives. *Presse Méd* 2000 ; **29** (5) : 267-73.
- 22** - Blanke C. Celecoxib with chemotherapy in colorectal cancer. *Oncology* 2002 ; **16** (4) : 17-21.
- 23** - Bombardier C, Laine I, Reicin A, Shapiro D, Burgos-vargas R, Davis B et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000 ; **343** (21) : 1520-8.
- 24** - Bonenfant S, Chastang JF, Kaniewski N, Picciotti M, Zins M, Niedhammer I, Schmaus A, Bugel I, Ozguler A, Leclerc A, Goldberg M. Inserm Unité 88. Cohorte GAZEL des 20 000 volontaires : année 9 (1998). Juillet 1999.
- 25** - Boulangé M, Guénot G, Fournier B, Guegen R. Prévalence de la maladie rhumatologique et incidence du suivi de cures thermales chez les consultants âgés de 55 à 64 ans des centres français d'examen de santé. *Presse thermale et climatique* 1999 ; **136** (3) : 149-56.
- 26** - Bourin M, Lievre M, Allain H. Cours de pharmacologie. ed. Marketing-Ellipses, Paris ; 1993 : 351 p.
- 27** - Brasseur I, Chauvin M, Guilbaud G. Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques. Ed Maloine ; 1997 : 39-45.
- 28** - Brazier M, Fardellone P. Traitement de la polyarthrite rhumatoïde. in *Pharmacie clinique et thérapeutique*. Ed Masson, Paris ; 2000 : 1065 p.
- 29** - Cahn C, Boyce S, Brideau C, Charleson S, Cromlish W, Ethier D et al. Rofecoxib [vioxx®, rofécoxib] : 4-(4'-méthylsulfonyle)-3-phényl-2-(5h)-furanone] : a potent and orally active cyclooxygenase-2 inhibitor. *Pharmacological and biochemical profiles*. *J Pharmacol Exp Ther* 1999 ; **290** (2) : 551-60.
- 30** - Cannon G, Caldwell J, Holt P, Mclean B, Seidenberg B, Bolognese J et al. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium. Results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and the hip. *Athr Rheum* 2000 ; **43** (5) : 978-87.
- 31** - Cantagrel A, Mazières B. Polyarthrite rhumatoïde : données épidémiologiques, devenir à long terme et coût de la prise en charge. *Rev Rhum* 1998 ; **65** (5 bis), 158S-160S.
- 32** - Cattela-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, Demarco S, Tournier B, Vyas SN, Fitzgerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001 ; **345** : 1809-17.
- 33** - Chan FK, Hung LC, Suen RY, WU JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002 ; **347** (26) : 2104-10.
- 34** - Cheer SM, Goa KL. Parecoxib (parecoxib sodium). *Drugs* 2001 ; **61** (8) : 1133-41.
- 35** - Chenevard R, Hürlimann D, Béchir M, Enselit F, Spieker L, Hermann M. Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. *Circulation* 2003 ; **107** : r15-r19.
- 36** - Cleland I, James M, Pengis P. Cox-2 inhibition and thrombotic tendency: a need for surveillance. *Med J Aust* 2001 ; **175** : 214-7.
- 37** - Clemett D, Goa KL. Le célécoxib. Revue de son utilisation dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde. *Drugs* 2000 ; **59** (4) : 957-80.
- 38** - Coggon D, Croft P, Kellingray S, Barrett D, McLaren M, Cooper C. Occupational physical activities and osteoarthritis of the knee. *Arthr Rheum* 2000 ; **43** (7) : 1443-9.
- 39** - Collins R, Peto R, Mac Mahon S. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2 : short-term reductions in blood pressure : over view of randomized drug trials in their epidemiologic context. *Lancet* 1990 ; **335** : 827-38.
- 40** - Conlin PR, Moore TJ, Swartz SL, Barr E, Gaedick L, Fletcher C, DeLucca P, Demopoulos L. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. *Hypertension*, 2000 ; **36** : 461.
- 41** - Courtheoux F. Epidémiologie et coût socio-économique de l'arthrose en France. *Presse thermale et climatique* 1997, **134** (1) : 7-9.
- 42** - Couturier M. La douleur, place des antalgiques. Ed de l'interligne ; 2ème ed ; 1992 : 256 p.
- 43** - Daniel S, Grossman E, Kuss M, Talwalker S, Hubbard R. Double blind, randomized comparison of intramuscularly and intravenously administered parecoxib sodium versus ketorolac and placebo in a post-oral surgery pain model. *Clin Ther* 2001 ; **23** (7) : 1018-31.

- 44** - Day R, Morrison B, Luza A, Castaneda O, Strusberg A, Nahir M et al. A randomized trial of the efficacy and tolerability of the cox-2 inhibitor rofecoxib versus ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000 ; **160** : 1781-7.
- 45** - Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis : systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002 ; **325** : 619-23.
- 46** - Desjardins PJ. The injectable cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium has analgesic efficacy when administered preoperatively. *Anesth Analg* 2001 ; **93** (3) : 721-7.
- 47** - Dougados M, Béhier JM, Jolchine I, Calin A, vander Heijde D, Olivieri I et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor in the treatment of ankylosing spondylitis. *Arthr Rheum* 2001 ; **44** (1) : 180-5.
- 48** - Ehrich E. MK-966, a highly selective cox-2 inhibitor was effective in the treatment of osteoarthritis of the knee and the hip in a 6-week placebo-controlled study. *Arthr Rheum* 1997 ; **40** (9) : 85.
- 49** - Ehrich E, Schnitzer T, McIlwain H, Levy R, Wolfe F, Weisman M et al. Effect of specific cox-2 inhibition in osteoarthritis of the knee : a 6 week double blind, placebo controlled pilot study of rofecoxib. *J Rheumatol* 1999 ; **26** (11) : 2438-47.
- 50** - Ehrich E, Bolognese J, Watson D, kong S. Effect of rofecoxib on measures of health-quality of life in patients with osteoarthritis. *Am J Managed Care* 2001 ; **7** (6) : 609-16.
- 51** - Eid R, Quirk D. Diaphragm-like strictures of the colon induced by selective cox-2 inhibitor celecoxib : a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2001 ; **96** : 194.
- 52** - Ekman EF, Fiechtner JJ, Levy S, Fort JG. Efficacy of celecoxib versus ibuprofen in the treatment of acute pain : a multicenter double-blind, randomized controlled trial in acute ankle sprain. *Am J Orthop* 2002 : 445-451.
- 53** - Elghozi JL, Duval D. Aide-mémoire de pharmacologie. ed. Flammarion, Paris ; 1992 : 366 p.
- 54** - Emery P, Zeidler H, Kvien T, Guslandi M, Naudin R, Stead H et al. Celecoxib versus diclofénac in long-term management of rheumatoid arthritis : randomised double blind comparison. *Lancet* 1999 ; **354** : 2106-11.
- 55** - Fautrel B, Bourgeois P. Affections rhumatologiques. Généralités. *Drugs* 2000 ; **59** (s1) : 1-9.
- 56** - Feldman M, McMahon A. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity ? *Ann Intern Med* 2000 ; **132** (2) : 134-43.
- 57** - Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001 ; **345** : 433-42.
- 58** - Garcia Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs as a Trigger of Clinical Heart Failure. *Epidemiology* 2003 ; **14** (2) : 240-6.
- 59** - Geb A, Weaver A, Polis A, Dixon M, Scnitzer T. Efficacy of rofecoxib, celecoxib and acetaminophen in osteoarthritis of the knee. *JAMA* 2002 ; **98** (4) : 563-9.
- 60** - Gill S, Hermolin R. Case report of a stevens-johnson type reaction to celecoxib. *Canadian J Hosp Pharm* 2001 ; **54** : 146.
- 61** - Ginies P. Atlas de la douleur. Houdé ; 1999 : 318 p.
- 62** - Goldstein J, Silverstein F, Agrawal N, Hubbard R, Kaiser J, Maurath C et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel cox-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2000 ; **95** (7) : 1682-90.
- 63** - Grimm V, Rakoski J, Ring J. Urticaria and angioedema induced by cox-2 inhibitors. *J Allergy and Clin Immunology* 2002 ; **109** : 370.
- 64** - Grob M, Pichler W, Wuthrich B. Anaphylaxys to celecoxib. *Allergy* 2002 ; **57** : 264-265.
- 65** - Hardy MM, Seibert K, Manning PT, Currie MG, Woerner BM, Edwards D et al. Cyclooxygenase 2-dependent prostaglandin E2 modulates cartilage proteoglycan degradation in human osteoarthritis explants. *Arthr Rheum* 2002 ; **46** (7) : 1789-803.
- 66** - Harris S, Kuss M, Hubbard R, Goldstein J. Upper gastrointestinal safety evaluation of parecoxib sodium, a new parenteral cyclo-oxygenase 2-specific inhibitor, compared with ketorolac, naproxen and placebo. *Clin Ther* 2001 ; **23** (9) : 1422-8.
- 67** - Harrison TR. Principes de médecine interne. Ed. Médecine sciences Flammarion, Paris ; 1993 : 1437-43.
- 68** - Hautefeuille P, Delcambre B, Duquesnoy B, Zylberberg G, Tonnel F, Farre JM. Clinical and epidemiological study of osteoarthritis of the hand, based on 500 cases selected from a Health Examination Center. [French]. *Rev Rhum Mal Ostéo-Articulaires* 1991 ; **58** (1) : 35-41.
- 69** - Hawkey C. Cox-2 inhibitors. *Lancet* 1999 ; **353** : 307-14.
- 70** - Hawkey C, Laine I, Simon T, Beaulieu A, Maldonado-cocco J et al. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2000 ; **43** (2) : 370-7.
- 71** - Hawkey C, Langman MJS. Non steroidal anti-inflammatory drugs : overall risks and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors. *Gut* 2003 ; **52** : 600-8.
- 72** - Holte HH, Tambs K, Bjerkedal T. Manual work as predictor for disability pensioning with osteoarthritis among the employed in Norway 1971-1990. *Inter J Epidemiol* 2000 ; **29** : 487-94.
- 73** - Hubbard RC, Naumann TM, Traylor L, Dhadda S. Parecoxib sodium has opioid-sparing effects in patients undergoing total knee arthroplasty under spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003 ; **90** : 166-72.
- 74** - Hunt RH, Bowen B, Mortensen E, Simon T, James C, Cagliola A et al. A randomized trial measuring fecal blood loss after treatment with rofecoxib, ibuprofen, or placebo in healthy subjects. *Am J Med* 2000 ; **109** (3) : 201-6.
- 75** - Hunt RH, Barkun AN, Baron D, Bombardier C, Bursey FR, Marshall JR et al. Recommendations for the appropriate use of anti-inflammatory drugs in the era of the coxibs : defining the role of gastroprospective agents. *Can J Gastroenterol* 2002 ; **16** : 231-9.
- 76** - Ibrahim A. The Influence of Parecoxib, a parenteral cyclooxygenase-2 specific inhibitor, on the pharmacokinetics and clinical effects of midazolam. *Anesth Analg* 2002 ; **95** : 667-73.
- 77** - Ibrahim A. Effects of parecoxib, a parenteral COX-2-specific inhibitor, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Anesthesiology* 2002 ; **96** (1) : 88-95.
- 78** - Jain KK. Evaluation of intravenous parecoxib for the relief of acute post-surgical pain. *Expert Opin Investig Drugs* 2000 ; **9** (11) : 2717-23.
- 79** - Jouzeau JY, Terlain B. Une nouvelle génération d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. *MT* 2000 ; **6** (8) : 669-74.
- 80** - Kahan A. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens dans la prise en charge des affections rhumatologiques. *Drugs* 2000 ; **59** (1) : 11-5.
- 81** - Karim A, Tolbert DS, Hunt TL, Hubbard RC, Harper KM, Geis S. Celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, has no significant effect on methotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999 ; **26** (12) : 2539-43.

- 82** - Karim A, Tolbert DS, Piergies A, Hubbard RC, Harper KM, Wallemark CB. Celecoxib does not significantly alter the pharmacokinetics or hypoprothrombinemic effect of warfarin in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2000 ; **40** : 655-63.
- 83** - Karim A, Lurent A, Slater ME, Kuss ME et al. A pharmacokinetic study of intramuscular parecoxib sodium in normal subjects. *J Clin Pharmacol* 2001 ; **41** : 1111-9.
- 84** - Kawanor I, Rao C, Seibert K, Reddy B. Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer Res* 1998 ; **58** : 409-12.
- 85** - Kelkar P, Butterfield J, Teaford H. Urticaria and angioedema from cyclooxygenase-2 inhibitors. *J Rheumatol* 2001 ; **28** : 2553-4.
- 86** - Khalifa P. Antalgiques et AINS dans l'arthrose. *Réflexions Rhumatol* 2000 ; **14** (31) : 7-13.
- 87** - Kistler T, Ambühl PM. Renal safety of combined cyclooxygenase 2 (COX-2) inhibitor and angiotensin II receptor blocker administration in mild volume depletion. *Swiss med Wkly* 2001 ; **131** : 193-8.
- 88** - Kivitz A, Moskowitz R, Woods E, Hubbard R, Verburg K, Lefkowitz J. Comparative efficacy and safety of celecoxib and naproxen in the treatment of osteoarthritis of the hip. *J Int Med Res* 2001 ; **29** (6) : 467-79.
- 89** - Kobelt G, Jönsson L, Lindgren O, Young A, Eberhardt K. Modeling the progression of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2002 ; **46** (9) : 2310-9.
- 90** - Kusunoki N, Yamazaki R, Kawai S. Induction of apoptosis in rheumatoid synovial fibroblasts by celecoxib, but not by other selective cyclooxygenase 2 inhibitors. *Arthr Rheum* 2002 ; **46** (12) : 3159-67.
- 91** - Kutchera W, Jones D, Matsumani N. Prostaglandin synthase 2 is expressed abnormally in human colon. *Cancer Res* 1995 ; **55** : 1556-9.
- 92** - Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patients. *Gastroenterology* 2001 ; **1250** : 584-606.
- 93** - Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ, Davis B, Shapiro D, Brett C, Reicin A. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastro-intestinal clinical events : results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2002 ; **173** : 1008-12.
- 94** - Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H 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** (4) : 776-83.
- 95** - Langman M, Jensen D, Watson D, Harper S, Zhao P, Quan H et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999 ; **282** (20) : 1929-33.
- 96** - Lanza F, Simon T, Quan H, Bolognese J, Rack M, Hoover M et al. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 (cox-2) with rofecoxib (250 mg Q.D.) is associated with less damage than aspirin (ASA) 650 mg Q.I.D. or ibuprofen (IBU) 800 mg B.I.D. *Gastroenterology* 2000 ; **122** (4) : a194.
- 97** - Lanza F, Rack M, Simon T, Quan H, Bolognese J, Hoover M. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 with rofecoxib is associated with less gastroduodenal damage than either aspirin or ibuprofen. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 ; **13** : 761-7.
- 98** - Leese P, Hubbard R, Karim A, Isakson P, Yu S, Geis G. Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults : a randomized, controlled trial. *J Clin Pharmacol* 2000 ; **40** : 124-32.
- 99** - Le loet X, Kahan A, Tebbib J, Cantagrel A, Pawlotsky Y, Balblanc J et al. Tolérance gastrique et duodénale endoscopique du célécoxib, inhibiteur spécifique de la cox-2, versus diclofénac dans la polyarthrite rhumatoïde, en phase III. *Rev Rhum* 1998 ; **65** (11) : 816.
- 100** - Lequesne M, Dang N. Arthrose des membres et pratique sportive. *Rev Rhum* 1998 ; **65** (7) : 179SP-187SP
- 101** - Leung A, Malmstrom K, Gallacher A, Sarembok B, Poor G, Beaulieu A et al. Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis : a randomized, double-blind, placebo and active comparator controlled 12 weeks efficacy trial. *Curr Med Res Opin* 2002 ; **18** (2) : 49-58.
- 102** - Lipsky. Polyarthrite rhumatoïde. in Harrison TR. *Principes de médecine interne*. Ed. Médecine sciences Flammarion, Paris ; 1993 : 1437-43..
- 103** - Mac Donald TM, Wai L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003 ; **361** : 573-4.
- 104** - Mac Kenna F, Borenstein D, Wendt H, Wallemark C, Geis GS. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scan J Rheumatol* 2001 ; **30** : 11-8.
- 105** - Mac Kenna F, Weaver A, Fiechtner JJ, Bello AE, Fort JG. Cox-2 specific inhibitors in the management of osteoarthritis of the knee : a placebo-controlled, randomized, double-blind study. *J Clin Rheumatol* 2001 ; **7** (3) : 151-9.
- 106** - Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN, Anderson GM, Kopp A, Naglie G et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional-non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002 ; **325** : 624-7.
- 107** - Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN, Anderson GM, Kopp A, Naglie G et al. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen, on short-term risk of acute myocardial infarction in elderly. *Arch Intern Med* 2003 ; **163** : 481-6.
- 108** - Maravic M, Bozonnet MC, Sevezan A, Gasqueres D, Pastor J, Péré M, Neil V, Roch-Bras F, Daures JP, Sany J. Evaluation médicoéconomique préliminaire incluant la qualité de vie de la prise en charge multidisciplinaire de cas incidents de polyarthrite rhumatoïde vus en milieu hospitalier. *Rev Rhum* (2d. Fr) 2000 ; **67** : 510-9.
- 109** - Matsumoto A, Melian A, Mandel D, McIlwain H, Borenstein D, Zhao P et al. A randomized controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002 ; **29** (8) : 1623-30.
- 110** - Mazieres B, Cantagrel A, Laroche M, Constantin A. *Guide pratique de rhumatologie*. MMMI ed, Paris ; 2000 : 698 p.
- 111** - Mazières B, Jamard B, Andrieu S, Verrouil E, Constantin A, Laroche M, Cantagrel A. Risk factors of knee osteoarthritis (KOA) : a case-control study of 600 patients. *Ann Rheum Dis* 2002 ; **61** (suppl 1) : OP0020 (Eular).
- 112** - Meyer C, Gahler R. Central retinal vein occlusion in a patient with rheumatoid arthritis taking rofecoxib. *Lancet* 2002 ; **360** : 1100.
- 113** - McKenzie I, Munoz D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and alzheimer-type pathology in aging. *Neurology* 1998 ; **50** : 986-90.
- 114** - McGerr P, Schulzer M, McGerr E. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for alzheimer's disease : a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1996 ; **47** : 425-32.
- 115** - Meenan RF, Callahan LF, Helmick CG. The National Arthritis Action Plan : a public health strategy for a looming epidemic. *Arthritis Care Res* 1999 ; **12** (2) : 79-81
- 116** - Morales E, Mucksavage J. Cyclooxygenase-2 inhibitor-associated acute renal failure : case report with rofecoxib and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2002 ; **22** (10) : 1317-21.
- 117** - Morgan TO, Anderson A, Bertram D. Effect of indomethacin on blood pressure in elderly people with essential hypertension well controlled on amlodipine or enalapril. *Am J Hypertens* 2000 ; **13** : 1161-7.

- 118** - Morrison B, Daniels S, Kotey P, Cantu N, Seidenberg B. rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in primary dysmenorrhea : a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1999 ; **94** (4) : 504-8.
- 119** - Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and gastrointestinal (gi) safety. *Curr Probl Pharmacovigil* 2002 ; **28** : 5.
- 120** - Noveck I, Laurent A, Kuss M, Talwalker S, Hubbard R. Parecoxib sodium does not impair platelet function in healthy elderly and non-elderly individuals. *Clin Drug Invest* 2001 ; **21** (7) : 465-76.
- 121** - Pairet M, Netter P. Inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase de type 2 (cox-2) : intérêts et limites. *Thérapie* 1999 ; **54** : 433-45.
- 122** - Prasit P, Wang Z, Brideau C, Chan C, Charleson S, Cromlish W et al. The discovery of rofecoxib, [MK 966, viox®], 4-(4-'methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2(5h)-furanone], an orally active cyclooxygenase-2 inhibitor. *Bioorg Med Chem Letters* 1999 ; **9** : 1773-8.
- 123** - Pathak A, Boveda S, Defaye P, Mansourati J, Mallaret M. Celecoxib-associated torsade de pointes. *Ann Pharmacotherapy* 2002 ; **36** : 1290-1.
- 124** - Puma JA, Bello AE, Rodriguez JJ, Fort JG. The effects of Cox-2-specific inhibitors on edema and systolic blood pressure in elderly patients with osteoarthritis and treated hypertension : a pooled analysis on 1.902 patients. *Am J Hypert* 2002 ; **15** (4, part 2) : 118A.
- 125** - Rasmussen G, Stecker K, Hogue CW, Torri S, Hubbard RC. Intravenous parecoxib sodium for acute pain after orthopedic knee surgery. *Am J Orthop* 2002 ; **31** (6) : 336-43.
- 126** - Rasmussen G, Stecker K, Hogue CW et al. A comparative analgesic efficacy study of parecoxib sodium, a new injectable cox2 inhibitor, in post orthopedic surgery patients. *J Pain Sympto Manage* 2001 ; **2** (suppl 1) : 39 (abstract 776).
- 127** - Ravaud P, Auleley G. Causes et profils évolutifs des arthroses. *Rev Prat* 1996 ; **46** : 2173-7.
- 128** - Ravaud P, Dougados M. Définition et épidémiologie de la gonarthrose. *Rev Rhum* 2000 ; **67** (suppl. 3) : 130-7.
- 129** - Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast G, Griffin R. Cox-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious heart disease. *Lancet* 2002 ; **360** : 1071-3.
- 130** - Riendeau D, Percival M, Brideau C, Charleson S. Etoricoxib (MK-0663) : preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther* 2001 ; **9** : 1773-8.
- 131** - Saag K, van der Heide D, Fisher C, Samara A, Detora I, Bolognese J et al. Rofecoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, shows sustained efficacy, comparable with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A 6-weeks and a 1-year trial in patients with osteoarthritis. *Arch Familial Med* 2000 ; **9** : 1124-33.
- 132** - Sandler R, Galanko J, Murray S, Helm J, Woosley J. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory agents and risk for colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1998 ; **114** : 441-7.
- 133** - Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases. *Rheumatology* 2000 ; **39** (suppl. 2) : 3-12.
- 134** - Sany J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. in T. Bardin, D Kuntz. *Thérapeutique rhumatologique*. Ed. médecine sciences Flammarion, Paris ; 1995 : 797 p.
- 135** - Sany J, Dropsy R, Daurès JP. Cross-sectional epidemiological survey of rheumatoid arthritis patients seen in private practice in France. Descriptive results (1629 cases). *Rev Rhum (Engl Ed)* 1998 ; **65** (7-9) : 462-470.
- 136** - Sany J. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. *John Libbey Eurotext, Montrouge* ; 1999 : 282 p.
- 137** - Schnitzer T, Truitt K, Fleischmann R, Dalgin P, Block J, Zeig Q et al. The safety profile, tolerability and effective dose range of rofecoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Therapeutics* 1999 ; **21** (10) : 1688-702.
- 138** - Schumacher H, Boice J, Daikh D, Mukhopadhyay S, Malmstrom K, Tate G et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002 ; **324** : 1488-92.
- 139** - Shiff S, Rigas B. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and colorectal cancer : evolving concepts of their chemopreventive actions. *Gastroenterology* 1997 ; **113** : 1992-8.
- 140** - Shneider F, Meziani F, Chartier C, Alt M, Jaeger A. Fatal allergic vasculitis associated with celecoxib. *Lancet* 2002 ; **359** : 852-3.
- 141** - Silverstein F, Faich G, Goldstein J, Simon I, Pincus T, Whelton A et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *JAMA* 2000 ; **284** (10) : 1247-55.
- 142** - Simon I, Lanza F, Lipsky P, Hubbard R, Talkwalker S, Schwartz B et al. Preliminary study of the safety and efficacy of sc-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor. *Arthr Rheum* 1998 ; **41** (9) : 1591-602.
- 143** - Simon I, Weaver A, Graham D, Kivitz A, Lipsky P, Hubbard R et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999 ; **282** (20) : 1921-8.
- 144** - Singh G, Ramey D, Morfeld D, Shi H, Hatoum H, Fries J. Gastrointestinal tract complications of non steroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1996 ; **156** : 1530-6.
- 145** - Singh G, Goldstein J, Fort J, Abello A, Boots S. SUCCESS-1 in osteoarthritis : celecoxib demonstrate similar efficacy to the conventional NSAIDs, diclofenac and naproxen, in patients with osteoarthritis treated in 39 countries in 6 continents. SAT00093.
- 146** - Stewart W, Kawas C, Corrada M, Metter E. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997 ; **48** : 626-32.
- 147** - Stoltz R, Harris S, Kuss M, Lecomte D, Talwalker S, Dhadda S et al. Upper GI mucosal effect of parecoxib sodium in healthy elderly subject. *Am J Gastroenterol* 2002 ; **97** (1) : 65-71.
- 148** - Swan S, Rudy D, Lassetter K, Ryan C, Buechel K, Lembrecht I et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. *Ann Intern Med* 2000 ; **133** (1) : 1-9.
- 149** - Symmons DPM. Epidemiology of rheumatoid arthritis : determinants of onset, persistence and outcome. *Best Practice Res Clin Rheumatol* 2002 ; **16** (5) : 707-22.
- 150** - Traitement de la douleur, Dossier du CNIMH 1995 ; **XVI** (5-6) : 171p.
- 151** - Talley J, Brown D, Carter J, Graneto M, Koboldt C et al. 4-[5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]-benzenesulfonamide, valdecoxib : a potent and selective inhibitor of cox-2. *J Med Chemistry* 2000 ; **43** (5) : 775-7.
- 152** - Talley J, Bertenshaw S, Brown D, Carter J, Graneto M et al. n-[(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)-phenyl] sulfonyl) propanamide, parecoxib sodium : a potent and selective inhibitor of cox-2 for parental administration. *J Med Chemistry* 2000 ; **43** (9) : 1661-3.
- 153** - Tang J, Li S, White PF, Chen W, Wender EH, Quon R, Sloninsky A et al. Effect of parecoxib, a novel intravenous cyclooxygenase type-2 inhibitor, on the postoperative opioid requirement and quality of pain control. *Anesthesiology* 2002 ; **96** : 1305-9.
- 154** - Wang G, Helmick, CG, Macera C, Zhang P, Pratt M. Inactivity-associated medical costs among US adults with arthritis. *Arthritis Care Res* 2001 ; **45** : 439-45.

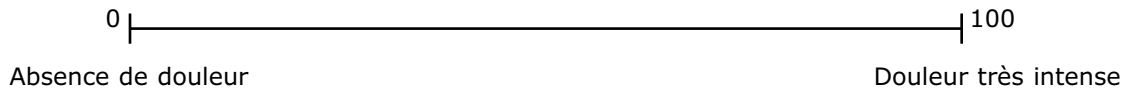
- 155** - Wayne AR, Michael C, James R, Hall HK, Arbogast P, Griffin M. Cox-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002 ; **360** : 1071-3.
- 156** - Wayne AR, MacDonald TM, Solomon DH, Graham DJ, Avorn J. COX-2 selective non steroidal antiinflammatory drugs and cardiovascular disease. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2003 ; **12** : 67-70.
- 157** - Weaver J, Bonnel R, Karwoski C, Brinker A, Beitz J. GI events leading to death in association with celecoxib and rofecoxib. *Am J Gastroenterol* 2001 ; **96** : 3449-50.
- 158** - Whelton A. Nephrotoxicity of non steroidal anti-inflammatory drugs : physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999 ; **106** (5B) : 13S-24S.
- 159** - Whelton A, Fort J, Puma J, Normandin A, Bello A, Verburg K. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardio-renal function ; a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Therap* 2001 ; **8** : 85-95.
- 160** - Whelton A, Maurath C, Verburg K, Geis G. Renal safety and tolerability of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor. *Am J Therap* 2000 ; **7** (3) : 159-75.
- 161** - Whelton A, Schulman G, Wallemark C, Drower E, Isakson P, Verburg K. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Internl Med* 2000 ; **160** : 1465-70.
- 162** - Whelton A, White WB, Bello ARE, Puma JA, Fort JG, and the SUCCESS-VII investigators. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients \geq 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J cardiol* 2002 ; **90** : 959-63.
- 163** - White WB, Faich G, Whelton A, Maurath C, Ridge NJ, Verburg KM et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002 ; **89** : 425-30.
- 164** - White WB, Kent J, Taylor A, Verburg KM, Lefkowitz JB, Whelton A. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors. *Hypertension* 2002 ; **39** : 929-34.
- 165** - White W, Whelton A, Bello A, Puma J. Rofecoxib but not celecoxib increases systolic blood pressure in hypertensive patients treated with ACE inhibitors and beta-blockers. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002; **61** (suppl. 1)
- 166** - Williams G, Ettlinger R, Ruderman E, Hubbard R, Ionien M, Yu S et al. Treatment of osteoarthritis with a once-daily dosing regimen of celecoxib. A randomized, controlled trial. *J Clin Rheumatol* 2000 ; **6** : 65-74.
- 167** - Wilner KD, Rushing M, Walden C, Adlet R, Eskra J, Noveck R, Vargas R. Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002 ; **42** : 1027-30.
- 168** - Woessner KM, Simon RA, Stevenson DD. The safety of celecoxib in patients with aspirin-sensitive asthma. *Arthr Rheum* 2003 ; **46** (8) : 2201-6.
- 169** - Zhao S, Mcmillen J, Markenson J, Dedhiya S, Zhao W, Osterhaus J et al. Evaluation of the functional status aspects of health-related quality of life of patients with osteoarthritis treated with celecoxib. *Pharmacotherapy* **1999** ; **19** (11) : 1269-78.
- 170** - Zhao S, Reynolds M, Lefkowitz J, Whelton A, Arellano F. A comparison of renal-related adverse drug reactions between rofecoxib and celecoxib, based on the world health organization/ uppsala monitoring centre safety database. *Clin Therap* 2001 ; **23** : 1478-1491.
- 171** - Documentation fournie par les laboratoires.

Annexe : échelle d'évaluation

1. EVA ou Echelle Visuelle Analogique

L'évaluation de l'intensité de la douleur peut ainsi être obtenue à partir d'une échelle visuelle analogique de 10 centimètres, présentée au patient avec une formulation stéréotypée comme :

" De manière globale, comment évalueriez-vous l'intensité de la douleur [à la marche, au repos, à l'effort, ...] durant ces deux derniers jours sur cette échelle ou 0 représente l'absence totale de douleur et 100 une douleur très intense ? " :



Une échelle visuelle analogique peut aussi servir à l'évaluation globale du patient sur son état de santé. Les différences entre deux mesures permettent de mesurer l'évolution de la maladie ou de porter un jugement sur l'efficacité d'un traitement.

2. Échelle de Likert

L'échelle semi-quantitative de Likert est une échelle verbale simple, unidimensionnelle, comportant généralement 5 adjectifs, parfois 7 ou 10, qualifiant la notion mesurée, selon une gradation crescendo et régulière, par exemple :

" de manière globale, comment évalueriez-vous l'intensité de votre douleur [à la marche, au repos, à l'effort, ...] durant ces deux derniers jours ? Répondez en entourant la réponse correcte :

0	1	2	3	4
Absente	Faible	Modérée	Intense	Extrêmement intense

Remarque : échelle visuelle analogique et échelle de Likert sont corrélées et sensibles au changement pour l'évaluation de la douleur par le patient et l'estimation globale de la maladie par le praticien et le patient.

3. WOMAC : Western Ontario Mc Master university osteoarthritis index

Quelle est l'importance de la difficulté que vous éprouvez à (d'après 9) :

	Aucune	Minime	Modérée	Sévère	Très sévère
1. Descendre les escaliers ?					
2. Monter les escaliers ?					
3. Vous relever de la position assise ?					
4. Vous tenir debout ?					
5. Vous pencher en avant ?					
6. Marcher en terrain plat ?					
7. Entrer et sortir d'une voiture ?					
8. Faire vos courses ?					
9. Enfiler vos collants ou vos chaussettes ?					
10. Sortir du lit ?					
11. Enlever vos collants ou vos chaussettes ?					
12. Vous étendre sur un lit ?					
13. Entrer ou sortir d'une baignoire ?					
14. Vous asseoir ?					
15. Vous asseoir et vous relever des toilettes ?					
16. Faire le ménage " à fond " de votre domicile ?					
17. Faire l'entretien quotidien de votre domicile ?					

4. Index algofonctionnel de Lequesne dans la coxarthrose (d'après 9)

Douleur ou gêne	Points
Nocturne	
Non	0
Aux mouvements ou selon la posture	1
Même immobile	2
Dérouillage matinal	
Moins de 1 minute	0
Pendant 1 à 15 minutes	1
Plus de 15 minutes	2
A la station debout ou au piétinement pendant 90 mn	
Non	0
Oui	1
A la marche	
Non	0
Seulement après une certaine distance	1
Très rapidement et de façon croissant	2
A la station assise prolongée (2 heures) sans se relever	
Non	0
Oui	1
Périmètre de marche maximum (y compris en consentant à souffrir)	
Aucune limitation	0
Limité, mais supérieur à 1 km	1
Environ 1 km (environ 15 minutes)	2
500 à 900 m (environ 8 à 15 minutes)	3
300 à 500 m	4
100 à 300 m	5
Moins de 100 m	6
Avec une canne (ou avec une canne-béquille)	+ 1
Avec 2 cannes (ou cannes-béquilles)	+ 2
Difficultés de la vie quotidienne	
Pour mettre ses chaussettes par devant	0 à 2
Pour ramasser un objet à terre	0 à 2
Pour monter et descendre un étage	0 à 2
Pour sortir d'une voiture, d'un fauteuil profond	0 à 2
TOTAL	

0 : pas de difficulté – 0,5, 1 ou 1,5 : suivant le degré – 2 : impossible

Pour les femmes, et hors cotation globale usuelle, mais utile pour l'indication chirurgicale
Etes-vous gênée lors des rapports sexuels ?

Non	0
Oui	2

5. Classification fonctionnelle de Steinbrocker (d'après 109)

Classe	Définition
I	Le sujet peut vaquer à ses occupations habituelles sans aucune limitation
II	Le sujet a une activité normale malgré un certain handicap (douleur ou limitation des mouvements)
III	Le sujet a une impotence fonctionnelle importante avec réduction nette de son activité, mais lui permettant encore quelques occupations et lui laissant une certaine autonomie
IV	Le sujet a une impotence fonctionnelle totale ou subtotale. Il est confiné au lit ou cloué à son fauteuil. Il ne peut se passer de l'aide d'une tierce personne.

Glossaire

- **AASAL** : Anti Arthrosique Symptomatique d'Action Lente.
- **ACR** : American College of Rheumatology. Les critères ACR sont des indices composites mesurant les variations de l'activité clinique de la polyarthrite rhumatoïde.
- **AIMS** : Arthritis Impact Measurement Scales.
- **AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdien.
- **Apoptose** : mort cellulaire programmée (par opposition à la nécrose).
- **ARA** : American Rheumatism Association. Cette association médicale a défini trois classes d'handicap fonctionnel dans l'arthrose (I, II et III).
- **Chondrocyte** : cellule cartilagineuse.
- **COX** : cyclo-oxygénase : enzyme catalysant la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique.
- **COX-1 / COX-2** : isoformes de la cyclo-oxygénase.
- **coxibs** : AINS inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (célécoxib, étoricoxib, parécoxib, rofécoxib, valdécoxib).
- **Cytokine** : polypeptide différent des immunoglobulines, sécrété par les monocytes et les lymphocytes en réponse à l'interaction avec un antigène spécifique, un antigène non spécifique ou un stimulus soluble non spécifique (par exemple, une endotoxine, d'autres cytokines, ...), modifiant l'importance des réactions inflammatoires ou immunitaires.
- **EMIR** : Echelle de Mesure de l'Impact de la polyarthrite rhumatoïde.
- **EULAR** : European League Against Rheumatism.
- **EVA** : Echelle Visuelle Analogique : mesure validée de la l'intensité de la douleur.
- **Facteur rhumatoïde** : auto-anticorps anti-immunoglobuline G caractéristique de la polyarthrite rhumatoïde.
- **IL-1** : Interleukine-1.
- **LT** : Leucotriène.
- **Nodule rhumatoïde** : tuméfaction sous-cutanée caractéristique de la polyarthrite rhumatoïde.
- **OMERACT** : Outcome Measurement in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials : Conférence de Consensus de 1992 ayant eu pour objet la définition des paramètres les plus pertinents pour apprécier l'activité clinique de la polyarthrite rhumatoïde.
- **Orthèse** : appareil qui immobilise ou stabilise les articulations, afin de réduire l'inflammation articulaire, d'éviter ou de corriger une déformation ou de faciliter le mouvement.
- **Ostéophyte** : production osseuse exubérante développée aux dépens du périoste dans le voisinage d'une articulation malade ou d'une ostéite chronique.
- **Ostéophytose** : affection caractérisée par la production d'ostéophytes.
- **Pannus** : tissu de granulation synovial envahissant progressivement l'articulation dans la polyarthrite rhumatoïde.
- **PG** : Prostaglandine.
- **PR** : Polyarthrite Rhumatoïde.
- **Rhumatisme** : maladie chronique de l'appareil locomoteur (os, cartilage, tendon, membrane synoviale).
- **SF-36** : Short-Form Health Survey : The Medical Outcomes Study 36-item Short Form health Survey.
- **Synoviale** : membrane interface entre l'os et le cartilage articulaire.
- **Synoviocyte** : cellule synoviale.
- **Test du Log rank** : ce test permet de comparer plusieurs courbes évènementielles. Ces courbes s'emploient chaque fois que l'on veut représenter la survenue d'un événement de type binaire en tenant compte de la durée de la surveillance et du moment d'apparition de l'événement. Le test du Log rank est applicable si ces courbes ne se croisent pas franchement. Il consiste à calculer une quantité à partir d'événements observés et estimés. Cette quantité suit une loi de χ^2 sous hypothèse nulle.
- **TNF- α** : Tumor Necrosis Factor α .
- **WOMAC** : Western Ontario and Mc Master university osteoarthritis index.

Inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (coxibs)

Évaluation pharmaco-économique

Philippe Fagnoni¹, Marie-Christine Woronoff-Lemsi¹
et la participation du comité de rédaction

1. Service Pharmacie - Hôpital Minjoz CHU Besançon

Remerciements : Gérard de Pouvourville (Kremlin Bicêtre)

1. Introduction

La classe thérapeutique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est l'une des plus prescrites de par le monde et plus particulièrement dans le traitement des pathologies arthritiques (30).

Les complications gastro-intestinales sont les principaux effets indésirables de ces thérapeutiques. Elles vont de la simple dyspepsie à la perforation digestive, et engendrent des coûts de traitements non négligeables (23, 24, 52).

G. de Pouvourville, économiste français, a été l'un des premiers dans les années 90 à proposer un modèle pharmaco-économique évaluant les coûts directs variables induits par les AINS (appelés "*shadow costs*"). Ce modèle permet d'affecter au coût de chaque AINS un coefficient multiplicateur allant de 1,36 à 3, représentant le coût réel du traitement AINS incluant la prise en charge des effets indésirables gastro-intestinaux (15, 16, 17, 18, 19).

D'un point de vue sociétal la France est l'un des pays où le coût de traitement de ces événements est le plus faible, à l'exception de la prise en charge des effets indésirables nécessitant une hospitalisation.

De grandes variations d'utilisation de ressources apparaissent selon les stratégies de prises en charge et les pays, allant, par exemple, de 229 US\$ pour le traitement d'un ulcère en France à 795 US\$ en Finlande (13).

Les hémorragies gastro-intestinales induites par les AINS classiques représentent l'une des principales causes d'hospitalisation pour effet iatrogène médicamenteux (9 % des admissions) en France. Selon les centres de pharmacovigilance français, elles sont responsables de près de 12 000 séjours hospitaliers annuels et 117 000 journées d'hospitalisation, pour un coût de plus de 30 millions d'euros (20, 46). Selon la Direction Générale de la Santé, le risque d'hospitalisation lié aux AINS est de 0,5 % et le risque d'hémorragie digestive de 1,5 %. Le risque relatif de complication gastro-intestinale sérieuse est estimé à 2,74 pour tout patient sous AINS, et à 5,52 si le patient a plus de 65 ans (1).

Le taux de mortalité par hémorragie digestive haute associée aux AINS n'est pas négligeable. Il augmente avec l'âge (1,4 % pour les patients de moins de 65 ans et 14 % au delà). Il est recensé au moins 1000 décès annuels en France (23, 24, 39).

L'intérêt potentiel d'anti-inflammatoires plus sûrs, capables de réduire l'incidence des complications gastro-intestinales et conjointement de réduire leurs coûts de prise en charge est donc évident (26, 27).

En France, réduire de 20 % à 5 ans la fréquence des complications iatrogènes (hémorragiques et/ou gastro-duodénales sérieuses) chez les patients arthrosiques est depuis mars 2003 un objectif stratégique s'inscrivant dans la nouvelle loi d'orientation de santé publique (1). Les conséquences économiques de l'arthrose sont considérables tant par les consommations de soins qu'elle engendre que par la perte de journées de travail qu'elle occasionne. En France, pour l'année 2001, 4,1 millions de personnes ont consulté au moins une fois un médecin généraliste et ont été traitées pour arthrose. Ces patients représentent 5,6 % de la clientèle des médecins généralistes. Le coût annuel cumulé des médicaments prescrits pour traiter l'arthrose était de 484 millions d'euros en 2001 (3). Le coût des complications liées aux traitements anti-inflammatoires serait de l'ordre de 150 millions d'euros (1, 2).

L'arthrose est la pathologie chronique la plus fréquente en France. Sa prévalence, tous âges confondus, est de 17 % ; elle est supérieure à 33 % pour les patients âgés de plus de 70 ans (1, 5).

Ces pathologies inflammatoires sont l'une des principales causes d'invalidité chronique. Elles représentent 17,5 % des invalidités chroniques des patients âgés de 15 ans et plus aux USA par exemple (10).

Les coûts indirects correspondant aux arrêts de travail pour arthrose (indemnités journalières et remplacements dans les entreprises), aux accidents de travail et à l'invalidité avoisineraient 340 millions d'euros par an (1). L'arthrose seule représenterait près de 0,8 % des dépenses de santé en France et concernerait plus de 10 millions de personnes avec un coût de plus de 1,2 milliards d'euros, dépassant celui des pathologies les plus lourdes comme les maladies coronariennes ou les accidents vasculaires cérébraux (14, 37).

C'est dans cet environnement qu'ont été développés les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX2 ou coxibs). Bien que les études cliniques aient montré l'efficacité et la sécurité d'utilisation de ces nouveaux médicaments (50), leur impact sur la mobilisation des ressources a été moins étudié (8).

Cet article propose un tour d'horizon des principales études pharmaco-économiques réalisées en ce sens.

2. Méthodologie générale des études

Toutes les études pharmaco-économiques comparatives publiées au 26 Décembre 2002 évaluant la place des coxibs dans le traitement de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde ont été retenues (recherche Medline)*.

2.1. Modèles adoptés

Neuf études ont été recensées, toutes basées sur un modèle pharmaco-économique de type coût-efficacité : l'analyse coût-utilité (analyse coût-utilité) étant considérée comme un cas particulier d'analyse coût-efficacité (analyse coût-efficacité).

Dans toutes ces études, les auteurs ont systématiquement assumé que les coxibs sont d'efficacité équivalente à celle des AINS, et qu'il n'y a pas de différence de profil d'effets indésirables en cas de comparaison des deux coxibs entre eux.

2.2. Avantages de la modélisation

Le recours à la modélisation présente l'avantage d'extrapoler l'évaluation des conséquences de l'utilisation de ces nouveaux médicaments à une population plus importante, et de permettre d'intégrer la composante économique non prise en compte dans les essais cliniques.

La question est de savoir si la supériorité thérapeutique des coxibs (en terme d'événements gastro-intestinaux évités) permet de réduire le recours à certaines ressources (notamment celles destinées à la prise en charge de ces effets indésirables) et de compenser le surcoût médicamenteux engendré et/ou s'il convient de rechercher les conditions de prescription qui le permettent.

La modélisation offre la possibilité d'utiliser des résultats cliniques finaux (décès) plutôt que des critères intermédiaires (événement gastro-intestinal évité).

Les modèles ont également l'avantage :

- de pouvoir être transposés dans différents pays pour prendre en compte les variations des prises en charge (protocoles locaux) ainsi que leur valorisation,
- ou d'être adaptés au point de vue retenu dans l'étude (hôpital, payeur public, société, ...), en sélectionnant les coûts introduits dans le modèle.

2.3. Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte sont toujours les coûts médicaux directs. Il s'agit notamment :

- des coûts de prise en charge médicale des événements indésirables, coûts ambulatoires et hospitaliers, déterminés à partir de données épidémiologiques, et/ou un panel d'experts, et valorisés à partir des prix tarifs et/ou la comptabilité analytique du pays concerné,

* Remarque : quand ces études ont été réalisées, seul le célécoxib était autorisé dans les deux indications, l'utilisation de rofécoxib étant limitée au traitement de l'arthrose.

- des coûts pharmaceutiques, ajustés aux posologies moyennes quotidiennes selon l'indication et pondérés en fonction des AINS ; il s'agit soit de l'ensemble des médicaments disponibles sur le marché (ou des médicaments représentant plus de 90 % de parts de marché) (31, 53), soit des médicaments uniquement présents dans les essais thérapeutiques (12, 21, 40, 42, 43, 58, 59), dont la nature générique est précisée (12, 40, 43, 53, 58, 59) ou non (21, 31, 42), pour constituer un " panier moyen ".

Pour faciliter la lecture, les études ont été classées selon les stratégies thérapeutiques comparées, puis selon le modèle pharmaco-économique utilisé. Ainsi, pour les études "célécoxib versus autres AINS", il a été fait appel :

- au modèle ACCES ou *Arthritis Cost Consequence Evaluation System* (45) appliqué en Suède (31) et en Norvège (53),
- et au modèle COMET ou *Celecoxib Outcome Measurement Tool* (8) appliqué au Canada (59), en Suisse (12) et en Chine (58).

D'autres études (21, 40) ont également évalué l'apport du célécoxib.

Enfin, diverses études portant sur "rofécoxib versus autres AINS" sont rapportées (40, 42, 43).

3. Célécoxib versus autres AINS

3.1 Etudes basées sur le modèle ACCES

3.1.1. Modèle ACCES

Le modèle ACCES (*Arthritis Cost Consequence Evaluation System*) compare :

- le traitement par célécoxib versus AINS seuls,
- le traitement par célécoxib versus AINS associés aux agents gastroprotecteurs classiques : prostaglandines antiulcéreuses, inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), antihistaminiques H₂,
- le traitement par célécoxib versus rofécoxib (pour l'indication compatible arthrose).

Il a été élaboré un scénario de base intégrant une répartition pondérée de toutes les stratégies comparées. La période totale de suivi est de un an, incluant 6 mois de traitement pour l'arthrose et 9 mois pour la polyarthrite rhumatoïde.

Pour chaque stratégie comparée, l'utilisation de l'équation de Fries (8, 25) a permis de déterminer le risque relatif d'événement gastro-intestinal de toutes les stratégies, en comparaison à un traitement par naproxène. Le nombre d'événements dans la population étudiée peut ainsi être déterminé.

Six critères d'efficacité (outre le succès) ont été définis :
 - cinq concernent un effet gastro-intestinal allant de la simple dyspepsie aux complications plus graves (perforation, ulcère, saignement occulte, avec ou sans décès),
 - le sixième prend en compte la perte d'efficacité impliquant un changement de stratégie thérapeutique.

Parmi les critères d'efficacité figure l'événement dit "sérieux", c'est à dire mettant en jeu le pronostic vital et/ou nécessitant une hospitalisation. Il s'agit d'événements qui sont pris en compte pour déterminer les années de vies potentiellement gagnées et le calcul des ratios coût-efficacité incrémentaux (RCEI).

3.1.2. Étude de Haglund

L'étude suédoise de Haglund (31) évalue le traitement de 200 000 patients souffrant d'arthrose et 80 000 de polyarthrite rhumatoïde.

3.1.2.1. Perspective

La perspective adoptée dans cette étude semble être le point de vue de l'assurance maladie, mais elle n'est pas clairement définie dans le texte.

L'inclusion de la participation du patient pour les actes ambulatoires permet davantage de refléter le coût sociétal de prise en charge.

3.1.2.1. Résultats

* Coûts totaux

L'analyse des coûts totaux (coût du traitement et des événements indésirables) par patients à un an, montre que la stratégie "célecoxib" est plus économique que toutes les autres stratégies, quelle que soit l'indication, à l'exception du cas du traitement de la polyarthrite rhumatoïde par AINS seul. Cette économie peut atteindre 390 US\$ par an par rapport à la stratégie AINS + IPP.

* RCEI

Les auteurs mettent en évidence un RCEI dominant du célécoxib *versus* AINS seul et dans le scénario de base. Le traitement par célécoxib s'avère être le moins cher et celui présentant le moins d'effets indésirables, quelle que soit l'indication. Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde fait exception avec un RCEI de 1 364 US\$ par année de vie gagnée ; mais ce ratio est considéré comme acceptable, car inférieur au seuil couramment admis de 50 000 US\$ par année de vie gagnée.

* Arthrose

Dans l'arthrose, l'étude de sensibilité menée montre la robustesse des résultats sauf en cas de réduction de la dose moyenne d'AINS. Ceci est d'autant plus logique que les deux AINS les plus utilisés en Suède (naproxène et diclofénac) sont les moins gastrotoxiques (15, 16).

* Polyarthrite rhumatoïde

Dans la polyarthrite rhumatoïde, l'analyse de sensibilité montre la robustesse des résultats pour le scénario de base. Par contre *versus* AINS seul, la dominance du célécoxib s'estompe au fur et à mesure que le risque absolu de la population d'avoir un événement gastro-intestinal augmente. Les RCEI restent cependant toujours favorables (< 50 000 US\$). Ce point permet aux auteurs de conclure sur l'intérêt potentiel d'orienter d'emblée toute instauration de traitement vers le célécoxib en cas de risque d'événement gastro-intestinal élevé.

3.1.3. Etude Svarvar

L'étude norvégienne de Svarvar (53) évalue le traitement de 100 000 patients souffrant d'arthrose et 40 000 de polyarthrite rhumatoïde.

3.1.3.1. Perspective

La perspective revendiquée est dite sociétale. Mais ici, contrairement à l'étude précédente, seuls les prix de remboursements des actes ambulatoires semblent

pris en compte. Il serait donc préférable de parler de perspective sociétale "restreinte" à l'assurance maladie.

3.1.3.2. Résultats

* Coûts totaux

Les coûts totaux (coûts des traitements et des événements indésirables) à un an sont tous en faveur de l'utilisation de célécoxib, quelle que soit l'indication (arthrose ou polyarthrite rhumatoïde) et la stratégie comparée.

* RCEI

De même, tous les RCEI calculés montrent la dominance de la stratégie célécoxib *versus* AINS seul et dans le scénario de base.

Remarque. Ces résultats sont encore plus favorables que ceux obtenus par l'équipe suédoise en raison de l'utilisation prépondérante en Norvège de piroxicam (23,8 %), AINS certes très peu cher mais réputé plus gastro-toxique que le diclofénac et le naproxène (15, 53). Ainsi, les auteurs estiment que le switch d'emblée de tous les patients sous célécoxib depuis le scénario de base permettrait d'économiser de 126 à 168 US\$/an/patient respectivement dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde.

* Arthrose

Dans l'arthrose, l'analyse de sensibilité montre une robustesse des résultats, sauf en cas de réduction de la dose d'AINS dans la stratégie AINS seul (en raison de l'utilisation de piroxicam, cf supra). Pour autant, le RCEI de 630 US\$/année de vie gagnée laisse supposer que la stratégie célécoxib reste acceptable (< 50 000 US\$).

* Polyarthrite rhumatoïde

Dans la polyarthrite rhumatoïde, la robustesse des résultats est confirmée, sauf en cas de diminution du risque absolu d'effet gastro-intestinal dans la stratégie *versus* AINS seul (avec un RCEI acceptable, comme dans l'étude suédoise).

* Conclusion

L'équipe norvégienne conclut que l'intérêt de choisir entre AINS seul et célécoxib dépend du risque absolu d'effet gastro-intestinal dans la population traitée, tout en précisant que les RCEI les plus défavorables restent néanmoins toujours acceptables.

3.2 Etudes basées sur le modèle COMET

3.2.1. Modèle COMET

Le modèle COMET compare, comme le modèle ACCES :

- le traitement par célécoxib *versus* AINS seuls,
- ou le traitement par célécoxib *versus* AINS + agents gastroprotecteurs classiques.

La stratégie *versus* rofécoxib n'est pas testée.

La période totale de suivi est de 6 mois, incluant au minimum 3 mois de traitement pour l'arthrose ou la polyarthrite rhumatoïde.

Le risque relatif d'événement gastro-intestinal pour chaque stratégie comparée a été déterminé, comme pour le modèle ACCES à l'aide des équations de Fries (8, 25).

Cinq classes de critères d'efficacité (outre le succès) ont été définies, allant de la simple dyspepsie, aux complications plus graves (perforation, ulcère, saignement occulte avec ou sans hospitalisation), et à l'événement dit "sérieux" (mettant en jeu le pronostic vital et/ou nécessitant une hospitalisation, avec ou sans séquelles, prolongeant l'hospitalisation...). Ce sont ces événements qui sont pris en compte pour déterminer les années de vies potentiellement gagnées et l'éventuel calcul des RCEI.

3.2.2. Étude de Zabinski

Le modèle COMET a été appliqué au Canada (59) où la proportion des traitements est estimée à 90 % de patients traités pour arthrose et 10 % pour polyarthrite rhumatoïde.

3.2.2.1. Perspective

La perspective adoptée est le point de vue du payeur (*Province Ministry of Health*).

3.2.2.2. Résultats

Coûts totaux

Les auteurs ont uniquement argumenté leurs résultats à partir du coût total par patient sur 6 mois (coûts des traitements et des événements indésirables). Ils concluent que le traitement par AINS seul reste le moins coûteux *versus* célécoxib (262 Can\$ *versus* 273 Can\$/6mois/patient), mais que la tendance s'inverse dès qu'un agent gastroprotecteur est associé à l'AINS (jusqu'à 731 Can\$/6mois/patient).

3.2.2.3. Conclusion

L'analyse de sensibilité montre essentiellement l'importance du risque absolu d'événement gastro-intestinal dans la population traitée (en plus du coût des stratégies et de traitement des événements gastro-intestinaux).

Ainsi, les auteurs estiment que pour 78 % de la cohorte étudiée, c'est à dire les patients à risque absolu d'événement gastro-intestinal faible*, la stratégie AINS seule est la plus efficiente. Ce n'est que pour les 22 % de patients restants que la stratégie célécoxib devient dominante (moins d'effets indésirables et moins coûteuse).

3.2.3 Etude de Chancellor

Le modèle COMET a été appliqué en Suisse (12), où la proportion des traitements est estimée à 90 % de patients traités pour arthrose et 10 % pour polyarthrite rhumatoïde.

3.2.3.1. Perspective

La perspective adoptée est le point de vue du payeur (*Public Health Insurers*).

3.2.3.2. Résultats

* Coûts totaux

Le coût total par patient sur 6 mois (coûts des traitements et des événements indésirables) est estimé

* score de risque < 16 sur une échelle allant de 0 à 40, correspondant aux groupes de risques allant de 1 à 9 sur 21 d'après l'équation de Fries tenant compte de l'âge, des antécédents d'ulcères, ...

pour une population de risque standard ou "cas de base", caractérisé par un score de risque < 12, correspondant aux groupes de risques allant de 1 à 7 d'après l'équation de Fries.

Le célécoxib est la stratégie la moins coûteuse : 290 *versus* 339 et 943 US\$ respectivement pour AINS seul et AINS + IPP.

* RCEI

Le nombre d'événements total (de la dyspepsie à l'événement sévère) évités sur 6 mois pour 1000 patients traités est de 115 pour le célécoxib *versus* 119 pour l'association AINS + IPP et 220 pour un AINS seul. Ainsi le RCEI calculé *versus* AINS seul est en faveur de célécoxib (dominant).

Une analyse de sensibilité de Monte Carlo (cf glossaire) confirme ces hypothèses dans 95 % des cas. Le coût par événement évité maximal, dans les 5 % restants, est de 293 US\$.

* Hypothèse de majoration du coût de traitement par célécoxib

Afin d'envisager une augmentation de posologie ou de prix, les auteurs ont également testé l'hypothèse d'une augmentation de + 35 % du coût de traitement par la stratégie célécoxib. Ils concluent alors que cette stratégie reste dominante *versus* AINS seul uniquement dans 19 % des cas.

Il faudrait que le coût par événement gastro-intestinal évité soit supérieur à 1 866 US\$ pour retrouver un RCEI dominant dans 95 % des cas (9).

* Diagramme de Tornado

Une analyse des différents paramètres du modèle à l'aide d'un diagramme de Tornado montre la sensibilité des résultats au coût du traitement des dyspepsies, événement le plus fréquent, mais également au score de risque absolu d'événement gastro-intestinal de la population. Les auteurs font néanmoins remarquer que dans ce cas le coût de toutes les stratégies augmente, mais que le célécoxib reste toujours la stratégie la plus avantageuse, suivie par l'association diclofénac + prostaglandines antiulcéreuses.

3.2.4 Etude de You

Le modèle COMET a été appliqué en Chine (58) où l'arthrose touche près de 30 % des personnes âgées de 70 ans et plus.

3.2.4.1. Perspective

La perspective adoptée est le point de vue du payeur (*Hong Kong Public Health Organization*).

3.2.4.2. Résultats

* Coûts totaux

Les auteurs ont argumenté leurs résultats uniquement à partir du coût total (traitements et événements indésirables gastro-intestinaux) par patient sur 6 mois. Ils concluent que, pour l'analyse de base (population de risque standard), la stratégie AINS + antihistaminique H2 est la moins coûteuse (180 US\$), suivie par la stratégie célécoxib (198 US\$), et que la stratégie AINS + IPP est la plus coûteuse (366 US\$).

* Conclusion

Ces résultats diffèrent de ceux de l'équipe Suisse (12)

où la stratégie célecoxib est la moins coûteuse dans l'analyse de base. Cela s'explique par le coût très faible des AINS génériques en Chine. L'analyse de sensibilité montre, ici aussi, l'importance du risque absolu d'événement indésirable gastro-intestinal dans la population traitée (risque qui est fonction de l'âge, de la prise concomitante de corticoïdes, d'antécédents d'événements gastro-intestinaux,...), en plus du coût des différentes stratégies thérapeutiques.

Ainsi, en fonction des équations de Fries (25) les auteurs estiment que :

- la stratégie AINS seuls, est la plus avantageuse pour les patients des groupes de risques allant de 1 à 5 (risque très faible),
- la stratégie AINS + antihistaminique H₂ est avantageuse pour les groupes de risques allant 5 à 8 (risque modéré),
- la stratégie célecoxib s'avère la moins coûteuse uniquement pour les groupes de risques allant de 8 à 21.

3.3. Autres études

3.3.1. Etude de El Serag

3.3.1.1. Généralités/méthodologie

L'étude de El Serag (21) est une analyse coût-efficacité américaine basée sur un modèle comparant :

- la stratégie coxibs (célecoxib) *versus* AINS seuls dans l'arthrose,
- la stratégie coxibs (célecoxib) *versus* AINS associés aux agents gastroprotecteurs classiques (IPP, prostaglandines antiulcéreuses), avec ou sans traitement d'éradication préalable d'*Helicobacter pylori* (bismuth + métronidazole + tétracycline + IPP pendant 2 semaines).

Cette étude est la seule à avoir pris en compte cette éventualité.

Parallèlement, seuls les événements gastro-intestinaux graves (perforations, ulcères, saignements occultes) sont pris en compte comme critères d'efficacité.

La période totale de suivi est de un an. L'analyse est effectuée sur un "scénario de référence" c'est à dire concernant un patient de 55 ans présentant un risque d'événement gastro-intestinal grave de 2,5 % à un an avec un AINS conventionnel.

L'originalité de cette étude consiste en la présentation des RCEI sous forme d'un normogramme permettant d'ajuster :

- le niveau de risque gastro-intestinal de base,
- le risque iatrogène gastro-intestinal induit par la stratégie thérapeutique en fonction du niveau de protection apporté par la coprescription d'agents gastroprotecteurs, ou par l'utilisation de coxibs,
- et la différence de coût entre les stratégies comparées.

3.3.1.2. Perspective

La perspective est celle du payeur (*Third Party Payer*).

3.3.1.3. Résultats

* Coûts totaux

L'analyse des coûts totaux (traitements + événements gastro-intestinaux) par patient à un an pour le scénario de référence, montre que la stratégie AINS seuls, sans éradication préalable d'*Helicobacter pylori*,

est la plus économique (939 US\$/patient/an). La stratégie AINS + IPP, après éradication d'*Helicobacter pylori*, est la plus coûteuse (2131 US\$/patient/an).

* RCEI

Les auteurs mettent en évidence des RCEI respectivement de 42 836 US\$ et 35 200 US\$, pour les stratégies coxibs avec ou sans éradication préalable d'*Helicobacter pylori*. Ces stratégies deviennent alors les plus avantageuses.

La stratégie AINS + IPP après éradication d'*Helicobacter pylori* présente le RCEI le plus défavorable (86 691 US\$/événement évité).

* Analyse de sensibilité/Conclusion

L'analyse de sensibilité, en augmentant le risque basal d'événement gastro-intestinal sous AINS à 6,5 % à un an, n'inverse pas la tendance pour les coûts totaux (la stratégie AINS seuls, sans éradication d'*Helicobacter pylori*, demeurant la plus avantageuse). Par contre la stratégie coxibs, avec ou sans éradication préalable d'*Helicobacter pylori*, devient dominante. Les auteurs concluent que le choix de la stratégie thérapeutique doit se faire au cas par cas.

3.3.2. Etude de Maetzel

3.3.2.1. Généralités/méthodologie

L'étude de Maetzel (40) est une analyse coût-efficacité (puis transposée en analyse coût-utilité) canadienne basée sur un modèle comparant :

- la stratégie de traitement par coxibs *versus* AINS seuls,
- la stratégie de traitement par coxibs *versus* AINS associés en première ligne (en fonction du risque gastro-intestinal du patient) ou après un événement gastro-intestinal, aux agents gastroprotecteurs classiques (prostaglandines antiulcéreuses, IPP, antiacides de surface, antihistaminique H₂).

Ce modèle a été appliqué successivement pour l'étude de célecoxib, puis du rofécoxib.

La période totale de suivi est de cinq ans, avec un traitement estimé continu dans le traitement de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde.

Le modèle utilisé est un modèle dit de Markov :

- où la stratégie de traitement du patient est réévaluée par cycles de 3 mois,
 - où le malade peut éprouver les signes ou symptômes suivants :
 - . dyspepsie (d'une gravité telle qu'elle nécessite une consultation médicale, avec ou sans prescription d'agent gastroprotecteur),
 - . ulcère symptomatique (ne nécessitant pas d'hospitalisation),
 - . ulcère symptomatique avec saignements (nécessitant une hospitalisation),
 - . et infarctus du myocarde (en tenant compte du risque de mortalité accru en période subséquente).
- L'incidence de ces différents événements est estimée à partir de l'étude *Célécoxib Long Term Arthritis Safety Study* (CLASS) (49).

Dans la présentation des résultats, les auteurs distinguent les patients à risque modéré, et les patients à risque élevé d'événement gastro-intestinal (patients avec antécédents d'incidents cliniques gastro-intestinaux). Pour l'analyse coût-utilité, les coefficients d'utilité des différents états de santé ont été déterminées par la

méthode du "pari-standard" (standard-gamble), puis transposées en QALY (années de vies pondérées par la qualité).

3.3.2.2. Perspective

La perspective est celle du payeur public (*Third Party Payer*).

3.3.2.3. Résultats

* Coûts totaux

Dans l'analyse du scénario de référence pour la population à risque gastro-intestinal modéré, la stratégie célécoxib est la plus coûteuse (3371 Can\$ *versus* 2503 Can\$ pour le diclofénac et 1141 Can\$ pour l'ibuprofène). La stratégie diclofénac domine la stratégie célécoxib

* RCEI

Le RCEI calculé pour la stratégie célécoxib *versus* ibuprofène est inacceptable (402 545 Can\$/année de vie gagnée ou 212 595 Can\$/QALY gagnée).

* Analyse de sensibilité/Conclusion

L'analyse de sensibilité ne met en évidence aucun paramètre capable d'inverser les tendances décrites ci-dessus. Elle montre l'influence de l'âge de la population sur l'évolution du RCEI célécoxib *versus* RCEI ibuprofène : 100 000 Can\$ à 70 ans et 50 000 Can\$ à 81 ans. Ces résultats suggèrent que le célécoxib devient coût-efficace chez des patients sans facteurs de risques à partir de 81 ans uniquement.

Dans l'analyse du scénario de référence pour la population à risque gastro-intestinal élevé la tendance est inversée avec la domination de la stratégie célécoxib *versus* ibuprofène + IPP.

En revanche, en cas d'association célécoxib + IPP, la stratégie diclofénac + IPP domine. L'analyse de sensibilité montre l'importance du prix de l'IPP associé. Par exemple le RCEI célécoxib *versus* ibuprofène + IPP reste inférieur à 50 000 Can\$ tant que le prix de l'IPP n'est pas inférieur à 1,38 Can\$/jour (prix de base 1,83 Can\$/j).

Pour que la stratégie associant diclofénac + IPP *versus* célécoxib seul devienne acceptable, il faudrait diminuer le prix de l'IPP associé d'au moins 50 %.

4. Rofécoxib *versus* autres AINS

4.1. Etude de Pellissier

4.1.1. Généralités/méthodologie

L'étude de Pellissier (43) est une analyse coût-efficacité américaine basée sur un modèle comparant :

- le traitement par rofécoxib *versus* AINS seuls,
- le traitement par rofécoxib *versus* AINS associés soit d'emblée, soit après un événement gastro-intestinal, aux agents gastroprotecteurs classiques (prostaglandines antiulcéreuses, IPP, antihistaminiques H₂).

La coprescription d'emblée d'agents gastroprotecteurs et de coxibs est considérée comme interdite.

La période totale de suivi est de un an, avec un traitement estimé continu dans le traitement de l'arthrose.

Deux grands types d'événements gastro-intestinaux ont été définis, allant de l'effet mineur (déterminé par le recours aux co-médications dans les essais cli-

niques), à l'événement majeur (perforation, ulcère, ou saignement occulte) traité en ambulatoire ou nécessitant une hospitalisation.

Le risque relatif d'événement gastro-intestinal pour chaque stratégie comparée est extrapolé à un an à partir des données issues de 8 essais cliniques de phase IIb/III selon un modèle Kaplan-Meier (36). Ce sont ces événements qui sont pris en compte pour déterminer le nombre de décès potentiellement évités et le coût par années de vies gagnées.

Les essais cliniques pris en compte se basent uniquement sur un critère endoscopique pour définir l'ulcère, et ne tiennent donc pas compte des ulcères dits silencieux (signes endoscopiques, sans signes cliniques). Les résultats de l'étude sont présentés sans tenir compte du taux d'ulcères silencieux, puis ajustés sur ce facteur (taux d'ulcères silencieux estimé entre 40 et 85 % dans la littérature) (27, 29).

4.1.2. Perspective

La perspective adoptée est celle du payeur public (*Third Party Payer*).

4.1.3. Résultats

4.1.3.1. Coûts totaux

Dans l'analyse de base le coût journalier de traitement total (incluant coûts des médicaments et de traitement de tous les événements indésirables) par patient est de 2,86 pour le rofécoxib *versus* 2,73 US\$ pour la stratégie AINS.

En ne tenant compte que du coût des médicaments (2,42 pour le rofécoxib *versus* 1,47 US\$/patient/jour pour les AINS), la stratégie AINS semble 65 % moins coûteuse que la stratégie rofécoxib.

En fait, la stratégie rofécoxib permet d'économiser 0,81 US\$/patient/jour pour le traitement des événements gastro-intestinaux *versus* AINS [(2,73-1,47)-(2,86-2,42) = - 0,81].

De plus, lors de l'association avec un IPP, la stratégie rofécoxib est encore plus avantageuse (2,91 US\$/patient/jour économisés) que rofécoxib seul. En tenant compte du nombre de décès évités (estimés à 2 pour une cohorte de 10 000 patients traités) avec la stratégie rofécoxib, le coût par année de vie gagnée est de 18 614 US\$. Celui-ci est d'autant plus acceptable que le taux d'ulcère silencieux est à 0 %.

4.1.3.2. Conclusion

Les auteurs concluent en utilisant la notion de *Iatrogenic Cost Factor* (ratio du coût médical direct de la stratégie de traitement / le coût d'acquisition du médicament). Bien que diminué, celui-ci reste supérieur à 1 dans la stratégie rofécoxib (1,83 pour les AINS *versus* 1,10 pour le rofécoxib). Ces résultats montrent que le changement de stratégie thérapeutique n'élimine pas totalement le coût de traitement des événements gastro-intestinaux.

4.2. Etude de Marshall

4.2.1. Généralités/méthodologie

L'étude de Marshall (42) est une analyse coût-efficacité canadienne basée sur un modèle comparant :

- le traitement par rofécoxib *versus* AINS seuls,
- le traitement par rofécoxib *versus* AINS associés aux agents gastroprotecteurs classiques (prostaglandines antiulcéreuses, IPP, antihistaminiques H₂), mais également dits de "surface" (sucralfate).

La coprescription d'agents gastroprotecteurs est estimée à 23 % (18 à 28 %) avec les AINS. Les auteurs estiment qu'elle devrait être diminuée d'au moins 90 % dans la stratégie rofécoxib.

La période totale de suivi est de un an, avec un traitement estimé continu, chez des patients de plus de 65 ans souffrant d'arthrose, et ne répondant pas au paracétamol à la posologie de 4 g par jour.

Deux grands types d'événements gastro-intestinaux ont été définis, allant de l'effet mineur (déterminé par le recours aux co-médications dans les essais cliniques), à l'événement majeur confirmé ou à explorer (perforation, ulcère, ou saignement occulte) traité en ambulatoire ou nécessitant une hospitalisation.

Le risque relatif d'événement gastro-intestinal pour chaque stratégie comparée est obtenu à partir des mêmes essais cliniques et selon la même technique que dans l'étude Pellissier (43). Ce sont ces événements majeurs qui sont pris en compte pour déterminer le nombre de décès potentiellement évités et le coût par années de vies gagnées. Contrairement à l'étude Pellissier, le modèle n'a tenu compte que des ulcères dits "non silencieux".

4.2.2. Perspective

La perspective adoptée est celle du payeur (Ministère de la Santé de l'Ontario).

4.2.3. Résultats

4.2.3.1. Coûts totaux

Le coût annuel de traitement total (incluant coûts des médicaments et de traitement de tous les événements indésirables) par patient est de 609 Can\$ pour le rofécoxib *versus* 584 Can\$ pour la stratégie AINS.

4.2.3.2. RCEI

Parallèlement les auteurs estiment que 0,0109 événements majeurs sont évités par an et par patient traité. Le RCEI ainsi calculé (de 2 246 Can\$ par événement majeur évité) est acceptable.

En faisant varier le taux de diminution de coprescription d'agents gastroprotecteurs avec les coxibs par rapport aux AINS de 0 à -100 % (- 90 % dans le cas de base), le RCEI varie alors de 999 à 12 937 Can\$ (toujours acceptable).

4.2.3.3. Analyse de sensibilité/conclusion

Parallèlement l'étude montre que si plus de 27,5 % des prescriptions dans la stratégie AINS sont associées avec des agents gastroprotecteurs (cas de base = 23 %), la stratégie rofécoxib domine. En revanche si le taux de coprescriptions est identique dans les deux stratégies, la stratégie rofécoxib est alors plus coûteuse de 144 Can\$/patient/an.

L'analyse de sensibilité montre également la sensibilité du modèle aux coûts moyens journaliers des traitements par des agents gastroprotecteurs et au risque absolu d'événement gastro-intestinal dans la population générale.

4.3. Etude de Maetzel

4.3.1. Généralités/méthodologie

L'étude de Maetzel (40) est l'analyse coût-efficacité canadienne précédemment décrite au point 3.3.2 et transposée ensuite en analyse coût-utilité. Les auteurs comparent les stratégies rofécoxib *versus* naproxène. Les données alimentant le modèle sont issues de l'essai clinique *Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research* (VIGOR) (7).

4.3.2. Résultats

4.3.2.1. Coûts

Dans l'analyse du scénario de référence pour la population à risque gastro-intestinal modéré, la stratégie rofécoxib est la plus coûteuse (3173 Can\$ *versus* 1576 Can\$ pour le naproxène).

4.3.2.2. RCEI

La stratégie naproxène ne domine pas la stratégie rofécoxib, mais le RCEI calculé est inacceptable (455 071 Can\$/année de vie gagnée ou 271 188 Can\$/QALY gagnée).

4.3.2.3. Analyse de sensibilité/conclusion

L'analyse de sensibilité montre la sensibilité du modèle à certains paramètres comme le coefficient d'utilité d'une coronaropathie secondaire à un infarctus du myocarde, ou au risque absolu d'événement gastro-intestinal dans la population générale. Mais elle ne met en évidence aucun paramètre capable d'inverser cette tendance. Une analyse de sensibilité sur cette population montre l'influence de l'âge de la population sur l'évolution du RCEI rofécoxib *versus* RCEI naproxène : 100 000 Can\$ à 68 ans et 50 000 Can\$ à 76 ans. Suggérant ainsi que le rofécoxib devient coût-efficace (acceptable) chez des patients sans facteurs de risques à partir de 76 ans uniquement.

Dans l'analyse du scénario de référence pour la population à risque gastro-intestinal élevé la tendance est inversée avec la domination de la stratégie rofécoxib *versus* naproxène + IPP. En revanche, en cas d'association rofécoxib + IPP, le RCEI *versus* naproxène + IPP n'est pas favorable à la stratégie rofécoxib + IPP (567 820 Can\$/année de vie gagnée et 281 244 Can\$ par QALY gagnée).

L'analyse de sensibilité montre l'importance du prix de l'IPP associé, ainsi que l'importance du nombre de patients traités par rofécoxib + IPP. Par exemple le RCEI rofécoxib *versus* RCEI naproxène + IPP reste inférieur à 50 000 Can\$ tant que le prix de l'IPP n'est pas inférieur à 1,20 Can\$/jour (prix de base 1,83 Can\$/j).

De même, la stratégie rofécoxib devient plus coûteuse que la stratégie naproxène + IPP si plus de 28 % des patients traités par rofécoxib reçoivent un IPP associé.

5. Discussion

Sept des neuf études recensées ici sont sponsorisées (par la présence d'auteurs rattachés aux laboratoires) par les laboratoires promoteurs commercialisant l'un ou l'autre coxibs étudiés. (suite page 94)

Tableau : Études pharmaco-économiques

Auteur (Référence)	Point de vue	Type d'étude	Stratégies comparées	Origine des données	Coûts pris en compte
Haglund (31)	Assurance maladie "Third party payer" (Suède)	Analyse coût-efficacité	Célécoxib versus Autres stratégies : - AINS seul - AINS + misoprostol - AINS + antiH2 - AINS + IPP - rofécoxib seul Dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde * * pour célécoxib uniquement	Modélisation économique ACCES sur une période de 1 an, avec 6 mois de traitement pour l'arthrose et 9 mois pour la polyarthrite rhumatoïde Paramètres intégrés au modèle - événement gastro-intestinales, - succès thérapeutique, -switch Probabilités : issues d'essais thérapeutiques ou d'études épidémiologiques	Coûts directs médicaux associés à chaque branche du modèle : - médicaments, - hospitalisations, - visites Pas d'actualisation pour les coûts (Etude sur 1 an)
Svarvar (53)	Assurance maladie "Official Norwegian sources" (Norvège)	Analyse coût-efficacité	Célécoxib versus Autres stratégies : - AINS seul, - AINS + misoprostol, - AINS + antihistaminique H2, - AINS + IPP, - rofécoxib seul. Dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde * * pour célécoxib uniquement	Modélisation économique ACCES idem étude Haglund	Coûts directs médicaux associés à chaque branche du modèle : - médicaments, - hospitalisations, - visites. Pas d'actualisation pour les coûts (Etude sur 1 an)

AINS : antiinflammatoires non stéroïdiens
 IPP : inhibiteurs de la pompe à protons
 AntiH2 : antihistaminiques H2

Critères d'efficacité	Résultats	Analyse de sensibilité	Conclusion CNHIM
<p>Événements gastro-intestinaux sérieux, transformés en années de vies gagnées (actualisé à 5 %)</p>	<p>Le coût total par patient à un an est en faveur de célécoxib quelle que soit l'indication, sauf pour la polyarthrite rhumatoïde où la stratégie AINS + IPP est plus avantageuse.</p> <p>RCEI dominant quelle que soit l'indication <i>versus</i> scénario de base (répartition pondérée des autres stratégies), sauf pour la polyarthrite rhumatoïde où le RCEI est de 1364 US\$/année de vie gagnée.</p>	<p>Elle fait varier les paramètres du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - score de risque absolu d'événement gastro-intestinal dans la population traitée - durée de traitement par AINS, - coût de traitement des événements gastro-intestinaux - réduction doses de traitement dans l'indication arthrose <p>Au total les résultats sont robustes, et en cas de non dominance de la stratégie célécoxib, les RCEI sont toujours inférieurs à 50 000 US\$.</p>	<p>AINS comparateurs très peu gastro-toxiques (naproxène et diclofénac)</p> <p>Permet de prendre en compte 2 événements gastro-intestinaux</p> <p>Autorise le switch thérapeutique</p> <p>Horizon temporel limité à 1 an (avec 9 mois de traitement maximum)</p> <p>Comparaison célécoxib <i>versus</i> rofécoxib</p>
<p>Événements gastro-intestinaux sérieux, transformés en années de vies gagnées (actualisé à 5 %)</p>	<p>Le coût total par patient à un an est en faveur de célécoxib quelle que soit l'indication, et la stratégie comparée.</p> <p>RCEI dominant quelle que soit l'indication <i>versus</i> scénario de base (répartition pondérée des autres stratégies) ou AINS seul.</p>	<p>Elle fait varier les paramètres du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - score de risque absolu d'événement gastro-intestinal dans la population traitée - durée de traitement par AINS - coût de traitement des événements gastro-intestinaux, - réduction doses de traitement dans l'indication arthrose - switch immédiat AINS -> coxibs au premier événement gastro-intestinal sans passer par l'étape AINS + agents gastroprotecteurs. <p>Au total les résultats sont robustes, sauf en cas de diminution de dose des AINS dans l'indication arthrose, ou en cas de diminution du risque absolu d'évènement gastro-intestinal dans l'indication polyarthrite rhumatoïde. Au pire, les RCEI sont toujours inférieurs à 50 000 US\$. Stratégie de switch au premier événement gastro-intestinal dominant.</p>	<p>AINS comparateurs plus gastro-toxiques qu'en Suède (piroxicam), donc résultats plus favorables</p> <p>Théorie du switch au premier événement gastro-intestinal dominante, car traitement IPP très cher</p> <p>Permet de prendre en compte 2 événements gastro-intestinaux</p> <p>Autorise le switch thérapeutique</p> <p>Horizon temporel limité à 1 an (avec 9 mois de traitement maximum)</p> <p>Comparaison célécoxib <i>versus</i> rofécoxib</p>

RCEI : ratio coût-efficacité incrémentaux

Tableau : Études pharmaco-économiques

Auteur (Référence)	Point de vue	Type d'étude	Stratégies comparées	Origine des données	Coûts pris en compte
Zabinski (59)	Ministère de la santé "Province Ministry of Health" (Canada)	Analyse coût-conséquences	Célécoxib <i>versus</i> Autres stratégies : - AINS seul - AINS + misoprostol - AINS + antihistaminique H2 - AINS + IPP Dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde	Modélisation économique COMET sur une période de 6 mois, avec 3 mois de traitement minimum pour arthrose ou polyarthrite rhumatoïde Paramètres intégrés au modèle événement gastro-intestinal, pas d'événement gastro-intestinal Probabilités : issues d'essais thérapeutiques ou d'études épidémiologiques.	Coûts directs médicaux associés à chaque branche du modèle : médicaments, hospitalisations, visites Pas d'actualisation pour les coûts (Etude sur 6 mois)
Chancellor (12)	Assurance maladie publique "Public Health insurers" (Suisse)	Analyse coût-efficacité	Célécoxib <i>versus</i> Autres stratégies : - AINS seul - AINS + misoprostol - AINS + antihistaminique H2 - AINS + IPP Dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde	Modélisation économique COMET idem étude Zabinski	Coûts directs médicaux associés à chaque branche du modèle : médicaments, hospitalisations, visites Pas d'actualisation pour les coûts (Etude sur 6 mois)
You (58)	Ministère de la Santé "Hong Kong public health organization" (Chine)	Analyse coût-conséquence	Célécoxib <i>versus</i> Autres stratégies : - AINS seul - AINS + misoprostol - AINS + antihistaminique H2 - AINS + IPP Dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde	Modélisation économique COMET idem étude Zabinski	Coûts directs médicaux associés à chaque branche du modèle : médicaments, hospitalisations, visites Pas d'actualisation pour les coûts (Etude sur 6 mois)

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
AntiH2 : antihistaminiques H2

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

Critères d'efficacité	Résultats	Analyse de sensibilité	Conclusion CNHIM
Tous les événements gastro-intestinaux	<p>Le coût total par patient à 6 mois est en faveur de la stratégie AINS seul (262 Can\$ <i>versus</i> 273 et 731 respectivement pour célécoxib et AINS + IPP)</p> <p>Sur une cohorte de 10 000 patients traités le nombre d'événements gastro-intestinaux sérieux évités à 6 mois est de 39 pour célécoxib, 51 pour AINS + IPP et 102 pour AINS seul.</p>	<p>Elle fait varier les paramètres du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - coût de traitement des événements gastro-intestinaux, - coût journalier de traitement par les agents gastroprotecteurs, - risque absolu d'événement gastro-intestinal dans la population générale. <p>Au total les résultats sont essentiellement sensibles à la distribution du risque absolu d'événement gastro-intestinal dans la population.</p>	<p>Uniquement AINS comparateurs présents dans les essais cliniques (peu gastrotoxiques).</p> <p>Ne prend en compte qu'un événement gastro-intestinal</p> <p>N'autorise pas le switch thérapeutique</p> <p>Horizon temporel le plus court limité à 6 mois</p> <p>Ne discute pas les résultats en fonction de l'indication</p> <p>Ne calcule pas de RCEI</p> <p>Conclut que pour 78 % de la cohorte étudiée (patients à risque d'événement gastro-intestinal faible) la stratégie AINS seul est la plus favorable.</p>
Tous les événements gastro-intestinaux	<p>Le coût total par patient à 6 mois est en faveur de la stratégie célécoxib seul (290 <i>versus</i> 339 et 943 US\$ respectivement pour AINS seul et AINS + IPP).</p> <p>RCEI dominant en faveur de la stratégie célécoxib</p>	<p>Elle fait varier les paramètres du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - coût de traitement des événements gastro-intestinaux, - coût journalier de traitement par les agents gastroprotecteurs, - coût journalier de traitement des événements gastro-intestinaux mineurs, - risque absolu d'événement gastro-intestinal dans la population générale, - coût journalier de traitement par célécoxib - risque relatif d'événement gastro-intestinal AINS <i>versus</i> célécoxib. <p>Au total les résultats sont essentiellement sensibles au coût journalier de traitement par célécoxib, au risque absolu d'événement gastro-intestinal dans la population.</p>	<p>Uniquement AINS comparateurs présents dans les essais cliniques (peu gastrotoxiques).</p> <p>Ne prend en compte qu'un événement gastro-intestinal.</p> <p>N'autorise pas le switch thérapeutique.</p> <p>Horizon temporel le plus court limité à 6 mois.</p> <p>Ne discute pas les résultats en fonction de l'indication.</p> <p>Ne conclut pas sur un coût par année de vie gagnée, mais par événement gastro-intestinal sérieux évité.</p>
Événements gastro-intestinaux sérieux	<p>Le coût total par patient à 6 mois est en faveur de la stratégie AINS + Anti H2 (180 US\$ <i>versus</i> 198 et 366 respectivement pour célécoxib et AINS + IPP)</p>	<p>Elle fait varier les paramètres du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - toutes les données cliniques et économiques du modèle, dans les limites des intervalles de confiances disponibles, - risque absolu d'événement gastro-intestinal dans la population générale. <p>Au total les résultats sont essentiellement sensibles à la distribution du risque absolu d'événement gastro-intestinal dans la population, coût journalier de traitement par les agents gastroprotecteurs, coût journalier de traitement des stratégies AINS/coxibs.</p>	<p>Uniquement AINS comparateurs présents dans les essais cliniques (peu gastrotoxiques).</p> <p>Ne prend en compte qu'un événement gastro-intestinal.</p> <p>N'autorise pas le switch thérapeutique.</p> <p>Horizon temporel le plus court limité à 6 mois.</p> <p>Ne discute pas les résultats en fonction de l'indication.</p> <p>Ne communique pas le nombre d'événements gastro-intestinaux sérieux évités, et ne calcule pas de RCEI.</p>

RCEI : ratio coût-efficacité incrémentaux

Tableau : Études pharmaco-économiques

Auteur (Référence)	Point de vue	Type d'étude	Stratégies comparées	Origine des données	Coûts pris en compte
El-Serag (21)	Assurance maladie "Third party payer" (USA)	Analyse coût-efficacité	Célécoxib <i>versus</i> Autres stratégies : - AINS seul - AINS + misoprostol - AINS + antihistaminique H2 - AINS + IPP avec ou sans traitement préalable d'éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> Dans l'arthrose	Modélisation économique COMET sur une période de un an Paramètres intégrés au modèle - événement gastro-intestinal - pas d'événement gastro-intestinal. Probabilités : issues d'essais thérapeutiques ou d'études épidémiologiques.	Coûts directs médicaux associés à chaque branche du modèle : - médicaments, - hospitalisations, - visites. Pas d'actualisation pour les coûts (Etude sur 1 an)
Pellissier (43)	Assurance maladie "Third party payer" (USA)	Analyse coût-efficacité	Rofécoxib ± agents gastroprotecteurs en seconde ligne <i>versus</i> Autres stratégies : AINS ± agents gastroprotecteurs Dans l'arthrose	Modélisation économique sur une période de 1 an, avec un traitement estimé continu Paramètres intégrés au modèle : événement gastro-intestinal, pas d'événement gastro-intestinal Probabilités : issues d'essais thérapeutiques ou d'études épidémiologiques.	Coûts directs médicaux associés à chaque branche du modèle : - médicaments, - hospitalisations, - visites. Pas d'actualisation pour les coûts (Etude sur 1 an)
Marshall (42)	Ministère de la santé de l'Ontario (Canada)	Analyse coût-efficacité	Rofécoxib ± agents gastroprotecteurs <i>versus</i> Autres stratégies : AINS ± agents gastroprotecteur (dont antiacides locaux) Dans l'arthrose chez des patients de plus de 65 ans	Modélisation économique sur une période de 1 an, avec un traitement estimé continu Paramètres intégrés au modèle : - événement gastro-intestinal, - absence d'événement gastro-intestinal. Probabilités : issues d'essais thérapeutiques ou d'études épidémiologiques	Coûts directs médicaux associés à chaque branche du modèle : - médicaments, - hospitalisations, - visites Pas d'actualisation pour les coûts (Etude sur 1 an)

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
AntiH2 : antihistaminiques H2

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

Critères d'efficacité	Résultats	Analyse de sensibilité	Conclusion CNHIM
Événements gastro-intestinaux sérieux	<p>Le coût total par patient à un an pour le scénario de référence* est en faveur de la stratégie AINS seul sans éradication préalable d'<i>Helicobacter pylori</i> (939 US\$/patient/an). La stratégie AINS+IPP après éradication d'HP est la plus coûteuse.</p> <p>Parallèlement les RCEI de la stratégie célécoxib (avec ou sans éradication préalable d'HP) sont les plus avantageux (respectivement 42 836 US\$ avec éradication et 35 200 US\$ sans éradication).</p>	<p>Elle fait varier les paramètres du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - risque absolu de base d'événement gastro-intestinal dans la population générale, - différence de risque relatif d'événement gastro-intestinal entre les stratégies - coût des stratégies <p>Au total les résultats sont sensibles à ces trois paramètres.</p> <p>L'analyse de sensibilité, en augmentant le risque d'événement gastro-intestinaux de 2,5 % à 6,5 % pour la stratégie AINS, montre la dominance de la stratégie célécoxib.</p>	<p>AINS comparateurs présents dans les essais cliniques peu gastrotoxiques.</p> <p>Ne prend en compte qu'un événement gastro-intestinal.</p> <p>N'autorise pas le switch thérapeutique.</p> <p>Horizon temporel limité à 1 an.</p> <p>N'étudie que l'indication arthrose.</p> <p>Prend en compte la possibilité de traitement pour éradiquer d'<i>Helicobacter pylori</i>.</p> <p>Analyse de sensibilité présentée sous forme de normogramme</p>
Événements gastro-intestinaux sérieux transformé en années de vies gagnées	<p>Le coût total journalier par patient est en faveur de la stratégie AINS seul (2,73 versus 2,86 US\$ pour rofécoxib). Mais la stratégie rofécoxib permet d'économiser 0,81 US\$/jour pour le traitement des événements gastro-intestinaux.</p> <p>Coût par année de vie gagnée estimé à 18 614 US\$ (avec un taux d'ulcères silencieux estimé à 0 %).</p>	<p>Elle fait varier les paramètres du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - taux de coprescription d'agents gastroprotecteurs, - taux de traitement des événements gastro-intestinaux mineurs, - risque relatif d'événement gastro-intestinal AINS <i>versus</i> célécoxib, - risque absolu d'événement gastro-intestinal dans la population, - taux d'hospitalisation en cas d'événement gastro-intestinal majeur, ou suspecté. <p>Au total les résultats sont essentiellement sensibles au taux de coprescription d'agents gastroprotecteurs et au risque absolu d'événement gastro-intestinal dans la population.</p>	<p>Uniquement AINS comparateurs présents dans les essais cliniques (peu gastrotoxiques).</p> <p>Tous les ulcères détectés par voie endoscopique sont censés s'exprimer cliniquement (en réalité taux d'ulcère silencieux = 40 à 85 %) => sous estime les résultats en défaveur de rofécoxib.</p> <p>La coprescription d'agents gastroprotecteurs + rofécoxib est considérée comme interdite.</p> <p>Ne prend en compte qu'un événement gastro-intestinal.</p> <p>N'autorise pas le switch thérapeutique.</p> <p>Horizon temporel limité à 1 an.</p>
Événements gastro-intestinaux sérieux	<p>Le coût total annuel par patient est en faveur de la stratégie AINS (584 versus 609 Can\$ pour rofécoxib)</p> <p>RCEI de 2246 Can\$ par événement gastro-intestinaux sérieux évité</p>	<p>Elle fait varier les paramètres du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - taux de coprescription d'agents gastroprotecteurs avec AINS <i>versus</i> coxibs, - risque absolu d'événement gastro-intestinal dans la population, - coût journalier moyen des agents gastroprotecteurs. <p>Au total les résultats sont essentiellement sensibles au taux de coprescription d'agents gastroprotecteurs avec AINS.</p> <p>Si la coprescription avec les AINS est > 27,5 %, la stratégie coxibs devient favorable (RCEI maximum 12 934 Can\$).</p>	<p>Uniquement AINS comparateurs présents dans les essais cliniques (peu gastrotoxiques).</p> <p>Seule étude à prendre en compte les antiacides locaux prescrits.</p> <p>Ne prend en compte qu'un événement gastro-intestinal.</p> <p>N'autorise pas le switch thérapeutique.</p> <p>Horizon temporel limité à 1 an.</p>

* risque d'événement gastro-intestinal sous AINS à un an chez un patient de 55 ans = 2,5 %.
RCEI : ratio coût-efficacité incrémentaux

Tableau : Études pharmaco-économiques

Auteur (Référence)	Point de vue	Type d'étude	Stratégies comparées	Origine des données	Coûts pris en compte
Maetzel (40)	Payeur public "Third party payer" (Canada)	Analyse coût-utilité	<p>Rofécoxib <i>versus</i> Autres stratégies :</p> <ul style="list-style-type: none"> - naproxène seul - naproxène + IPP - rofécoxib + IPP <p>Dans l'arthrose</p> <p>Célécoxib <i>versus</i> Autres stratégies :</p> <ul style="list-style-type: none"> - diclofénac seul - ibuprofène seul - diclofénac + IPP - ibuprofène + IPP - célécoxib + IPP <p>Dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde</p>	<p>Modélisation économique sur une période de 5 ans avec 20 cycles de 3 mois, avec un traitement estimé continu</p> <p>Paramètres intégrés au modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - événement gastro-intestinal, - absence d'événement gastro-intestinal, - switch <p>Probabilités : issues d'essais thérapeutiques ou d'études épidémiologiques.</p>	<p>Coûts directs médicaux associés à chaque branche du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - médicaments, - hospitalisations, - visites <p>Estimation des cotes d'utilité par la méthode du pari standard</p> <p>Coûts et QALY actualisés au taux annuel de 5 %</p>

AINS : antiinflammatoires non stéroïdiens
AntiH2 : antihistaminiques H2

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

Critères d'efficacité	Résultats	Analyse de sensibilité	Conclusion CNHIM
<p>Événements gastro-intestinaux (dyspepsie, simple, compliqué)</p> <p>Événement cardiaque (infarctus du myocarde)</p>	<p><u>Rofécoxib versus AINS</u></p> <p>1) Pour un risque gastro-intestinal modéré * Le coût total par patient est en faveur de la stratégie naproxène (1576 Can\$ <i>versus</i> 3173 Can\$ pour rofécoxib) * RCEI de 455 071 \$Can par année de vie gagnée ou 271 188 Can\$ par QALY gagnée.</p> <p>2) Pour un risque gastro-intestinal élevé * Le coût total par patient est en faveur de la stratégie rofécoxib, * Le RCEI rofécoxib est dominant. Par contre le RCEI rofécoxib + IPP <i>versus</i> naproxène + IPP est inacceptable (567 820 Can\$ par année de vie gagnée et 281 244 Can\$ par QALY gagnée)</p> <p><u>Célécoxib versus AINS</u></p> <p>1) Pour un risque gastro-intestinal modéré * Le coût total par patient est en faveur de la stratégie ibuprofène (1141 Can\$ <i>versus</i> 2 503 pour le diclofénac et 3 371 Can\$ pour le rofécoxib). * RCEI La stratégie diclofénac domine la stratégie célécoxib. RCEI de 402 545 Can\$ par année de vie gagnée ou 212 595 Can\$ par QALY gagnée</p> <p>2) Pour un risque gastro-intestinal élevé Le coût total par patient est en faveur de la stratégie célécoxib <i>versus</i> ibuprofène + IPP, avec RCEI dominant. Par contre la stratégie diclofénac + IPP domine les stratégies célécoxib + IPP et ibuprofène + IPP.</p>	<p>Elle fait varier les paramètres du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - risque absolu d'événement gastro-intestinal dans la population, et influence de l'âge - taux d'utilité notamment de la coronopathie post infarctus du myocarde - coût journalier moyen des agents gastroprotecteurs - taux d'hospitalisation et de traitement chirurgical en cas d'événement gastro-intestinaux - taux de coprescription coxibs+IPP <p><u>Rofécoxib versus AINS</u></p> <p>1) Pour un risque gastro-intestinal modéré Aucune analyse ne peut inverser la tendance. Le RCEI devient < 50 000 Can\$ au delà de 76 ans</p> <p>2) Pour un risque gastro-intestinal élevé L'analyse de sensibilité montre l'importance du prix de l'IPP, et du taux de coprescription rofécoxib+IPP</p> <p><u>Célécoxib versus AINS</u></p> <p>1) Pour un risque gastro-intestinal modéré Aucune analyse ne peut inverser la tendance. Le RCEI devient < 50000 Can\$ au delà de 81 ans</p> <p>2) Pour un risque gastro-intestinaux élevé L'analyse de sensibilité montre l'importance du prix de l'IPP, et du taux de coprescription célécoxib + IPP.</p>	<p>AINS comparateurs présents dans les essais cliniques peu gastrotoxiques.</p> <p>Prend en compte plusieurs événements gastro-intestinaux.</p> <p>Autorise le switch thérapeutique.</p> <p>Horizon temporel le plus long (5ans).</p> <p>Analyse en fonction des sous groupes à risque modéré ou élevé d'événement gastro-intestinal.</p>

RCEI : ratio coût-efficacité incrémentaux

(suite de la page 87)

Les deux études indépendantes sont celles des équipes de El-Serag et de Maetzel.

5.1 Au niveau méthodologique

Toutes les études analysées sont basées sur un modèle pharmaco-économique.

Cette méthode présente certes des avantages (cf 1. Introduction), mais aussi un certain nombre d'inconvénients. Ils sont spécifiques à l'élaboration des modèles, mais également liés à la réputation de "boîte noire" de ceux-ci en raison du grand nombre de paramètres qui ne sont pas directement accessibles au lecteur final.

5.1.1. Paramètres non directement accessibles

5.1.1.1. Suivi longitudinal

Tout d'abord, les modèles étudiés ne présentent pas un suivi longitudinal très élevé : un traitement de 6 mois minimum avec suivi total de 1 an pour le modèle ACCES et un traitement de 3 mois minimum avec suivi total de 6 mois pour le modèle COMET.

Seul le modèle de Maetzel (40) réalise un suivi longitudinal de 5 ans à l'aide d'un modèle de Markov.

5.1.1.2. Utilisation chronique

La construction des différents modèles oblige l'introduction de paramètres qui ne reflètent pas forcément la réalité.

Par exemple, ils ne répondent pas à la question de l'utilisation chronique de ces traitements anti-inflammatoires, souvent nécessaire dans les pathologies évoquées.

Le traitement est souvent estimé continu, parfois sur une durée de un an (21, 42, 43). Seuls, les auteurs de l'équipe de Maetzel et al (40) précisent qu'il a été admis d'emblée que les traitements (AINS ou coxibs) étaient pris en continu sur les 5 ans, en notant que dans ces pathologies les traitements étaient souvent discontinus, mais qu'en l'absence d'étude spécifique, il devait en être de même dans les deux bras de l'étude (40).

5.1.1.3. Switch thérapeutique

Seuls les modèles ACCES (31, 53) et le modèle de l'étude de Maetzel (40) permettent un switch thérapeutique en cas d'inefficacité ou d'intolérance. Ce point est pourtant essentiel car lors d'un traitement chronique par AINS un patient sur quatre n'utilise plus le même médicament au bout d'un an (48).

5.1.1.4. Effets indésirables

Seuls les modèles ACCES (31, 53) et le modèle de l'étude de Maetzel (40) sont susceptibles de prendre en compte plusieurs effets indésirables pour un même patient, les autres études (12, 21, 42, 43, 58, 59) n'en comptabilisant qu'un au maximum.

5.1.2. Apport de données pertinentes

L'alimentation du modèle avec des données pertinentes et pragmatiques est un point sensible.

5.1.2.1. Faible nombre de données cliniques

Les données cliniques alimentant tous les modèles étudiés proviennent des mêmes essais cliniques (8 essais cliniques randomisés de phase IIb ou III, en double aveugle, pour rofécoxib ou célécoxib *versus* AINS, et 18 essais cliniques testant l'efficacité des agents gastroprotecteurs vis-à-vis des effets gastro-intestinaux induits par les AINS) ou de leur méta-analyse (36).

Les modèles étant alimentés par les mêmes données cliniques, leurs résultats risquent donc fort de converger. En revanche l'application du même modèle à différents pays permet d'apporter une aide à la décision personnalisée.

5.1.2.2. Recueil *a posteriori* des données économiques

S'il est clair que le recueil des coûts réalisés *a posteriori* n'est pas la situation idéale (il aurait été préférable de recueillir parallèlement dans les essais cliniques les coûts et les conséquences, bien qu'un essai clinique ne soit pas proche de la pratique habituelle), il représente encore aujourd'hui le cas le plus fréquent des études pharmaco-économiques.

5.1.3. Ulcères silencieux

L'ajustement des résultats en fonction du taux d'ulcère dits silencieux par l'équipe de Pellissier (43) montre la difficulté d'exploitation pragmatique des données issues des essais cliniques.

D'ailleurs, d'un point de vue de santé publique, définir le risque d'événement gastro-intestinal grave uniquement sur la base de facteurs de risque identifiés (l'âge par exemple) introduirait une inégalité et une perte de chance pour les patients asymptomatiques pouvant bénéficier du traitement.

5.1.4. Médicaments comparateurs

Certaines équipes (11, 12, 40, 43, 53, 59) tiennent compte de la part des médicaments génériques dans le panier moyen calculé, l'auteur suisse estimant que les spécialités de marque réalisent 79 % du marché en valeur (12). D'autres, ou les mêmes (11, 12, 21, 40, 42, 43, 59) sont plus rigoureuses (ou rigoristes) et ne réalisant l'étude pharmaco-économique qu'avec les médicaments (ibuprofène, diclofénac, et naproxène) comparés dans les études VIGOR (7) et CLASS (49) ; par ailleurs ces AINS sont considérés comme peu gastro-toxiques (15, 16).

5.1.5. Cas particuliers

Chacune des études présentées amène des critiques plus spécifiques.

Les études de Zabinski et de You (58, 59) concluent sans présenter de RCEI.

L'équipe de Chancellor (12) estime que le calcul du coût par année de vie gagnée est inutile, car la mort est une complication rare dans ces traitements : 12 % suite à une perforation digestive (54), 14 % chez les patients de plus de 65 ans hospitalisés pour hémorragie digestive haute (24).

L'étude de Maetzel (40) inclue le risque cardio-vasculaire mais les études CLASS et VIGOR n'ont pas été construites pour évaluer ce risque.

Le fait d'exclure tout patient sous traitement anti-agrégant plaquettaire par acide acétylsalicylique à faible dose, peut paraître excessif (40, 42), même si cela permet d'éliminer un facteur de confusion.

5.1.6. Conclusion

Au final, la méthodologie adoptée par Maetzel (40) semble être la plus rigoureuse.

Les modèles présentés par Marshall (42) et Pellissier (43) présentent l'avantage de comparer uniquement deux stratégies globales : AINS ± agent gastroprotecteur *versus* rofécoxib, facilitant ainsi la lecture du résultat.

Les autres auteurs ont préféré comparer de multiples stratégies en fonction de l'agent gastroprotecteur utilisé (12, 21, 31, 53, 58, 59).

5.2. Au niveau des résultats : évaluation des co-prescriptions d'agents gastroprotecteurs + AINS

5.2.1. Données disponibles

L'ensemble des études analysées converge pour indiquer que les coxibs ne sont pas des options thérapeutiques rentables chez les personnes à risque modéré de subir un événement gastro-intestinal.

En revanche, en cas d'antécédents d'incidents gastro-intestinal, le recours à ces thérapeutiques semble plus justifié. Toutefois, cette stratégie voit son intérêt remis en cause chez les patients à risque élevé, au fur et à mesure que la coprescription AINS + IPP augmente. Ils pourraient même perdre leur avantage si le prix de l'IPP diminue.

En effet, la coprescription d'agents gastroprotecteurs, notamment d'IPP, est un inducteur majeur de dépenses de santé. Il faut savoir que l'oméprazole est le premier poste de remboursement en valeur en France (6).

L'impact de la stratégie coxibs sur la coprescription d'IPP est donc un point essentiel de l'analyse. Ainsi, certains travaux ont estimé que 25,8 % (17 à 34 % selon les auteurs) des patients sous AINS reçoivent une coprescription d'agents gastroprotecteurs (34, 51) contre seulement 10,5 % sous anti-inflammatoire stéroïdien.

En admettant que sous coxibs ce taux soit au moins identique cela entraînerait une réduction de 59 % de la fréquence de coprescription (32).

Dans les deux études tenant compte de ce paramètre, les auteurs estiment cette réduction entre 75 % (43) et 90 % (42). Dans la réalité ce taux de réduction ne serait que de 29 % (47) voire 45 % au mieux (22). La surestimation de la diminution de coprescription, et par conséquent de l'économie potentielle qu'elle permet, est donc probable.

Les données françaises provenant de l'étude Médic'Am de la CNAM semblent en accord avec ce point (55).

5.2.2. Commentaires

Deux explications peuvent être apportées pour rendre compte des coprescriptions des AINS, y compris les coxibs, avec les agents gastroprotecteurs.

- **Premièrement**, la population ciblée par les indications des coxibs est plus âgée que celle ciblée par les AINS, et présente un risque accru d'événement gastro-intestinal.

Deuxièmement, la promotion faite des nouvelles indications des IPP dans le traitement préventif des complications gastro-intestinales induites par les AINS chez des patients à risques, a induit une forte sensibilisation du corps médical à ce problème.

Pour étudier ce dernier point, l'URCAM Ile de France a récemment évalué les motifs de prescription d'anti-ulcéreux, et constaté que près de 85 % des coprescriptions d'agents gastroprotecteurs / AINS sont justifiées par le prescripteur pour prévenir un événement gastro-intestinal. Toutefois, la notion de risque (âge > 65 ans, antécédents d'événement gastro-intestinal, antécédents d'intolérance aux AINS) n'existe que dans 57 % des motifs de prescription d'un agent gastroprotecteur ; dans les autres cas (prescription de principe pour couverture médico-juridique du prescripteur ou demande du patient), l'URCAM estime que la prescription d'un agent gastroprotecteur n'apparaît pas médicalement justifiée. Toutefois, l'association d'agents gastroprotecteurs à un traitement gastrotrotoxique ne représente que la moitié des motifs de prescription des agents gastroprotecteurs, les autres motifs étant reflux gastro-oesophagien, gastrite, ou ulcère (URCAM) (55).

5.2.3. Économies potentielles

Il est possible que les études aient surestimé les économies potentielles de ces nouvelles stratégies.

Cependant, il est fort probable qu'une partie de la population arthrosique, actuellement intolérante aux AINS et traitée par d'autres antalgiques, soit transférée vers une stratégie coxibs (45). Le vieillissement de la population dans les années à venir peut amener à revoir la stratégie de prise en charge de ces pathologies, notamment chez les patients à risque d'incident gastro-intestinal modéré, où les stratégies coxibs pourraient devenir plus intéressantes (40).

Ces hypothèses sont confirmées au Canada, où une étude montre que suite à l'introduction des coxibs, le nombre total de prescriptions de coxibs par rapport aux AINS classiques a été augmenté de 68 % (+ 153 % en budget) entre mars et novembre 2000. Les coxibs font l'objet de 48 % des prescriptions (66 % des dépenses) sur cette période. Près de 75 % des prescriptions instaurées avec un coxib l'ont été chez des patients n'ayant pas eu d'AINS dans les 120 jours précédents (et près de 20 % n'en ayant pas eu dans les 5 années précédentes). Il ne s'agit donc pas d'un switch, mais bel et bien d'une induction de traitement. Toutefois, près de 30 % des patients recevant des coxibs ont eu un événement gastro-intestinal dans les 5 années précédentes *versus* 20 % des patients recevant des AINS ($p < 0,01$), ce qui traduit le bon suivi des recommandations de prescriptions (coxib utilisé préférentiellement chez les patients à haut risque) (41).

5.2.4. Choix du coxib

Compte-tenu de leur équivalence en terme de diminution d'incidents gastro-intestinaux, le choix entre célécoxib et rofécoxib peut se faire sur la base de leur prix (53).

5.3 Au niveau général et perspectives d'avenir

5.3.1. Au niveau général

Toutes les études retenues (sauf l'étude de Maetzel) se sont intéressées aux seuls coûts directs de la prise en charge de ces pathologies. Pourtant la prise en compte des coûts indirects et plus particulièrement de la qualité de vie des patients est un point essentiel dans des pathologies où l'impact du handicap physique et la souffrance morale sont indiscutables (33, 35, 44). Aucune étude n'a pris en compte l'automédication des patients pour des incidents gastro-intestinaux mineurs, automédication qui devrait représenter un coût sociétal important compte tenu de leur fréquence (29, 57). Il est donc trop tôt pour clore définitivement le volet pharmaco-économique des coxibs.

Recommandations de l'American Pain Society

Les dernières recommandations de l'American Pain Society placent les coxibs en monothérapie en seconde ligne de traitement, après l'éducation du patient et le paracétamol à forte dose pour le traitement des douleurs de l'arthrose. L'association AINS + IPP ne constitue que le traitement de troisième ligne (4), essentiellement du fait que les IPP n'apportent pas une protection absolue vis à vis des événements gastro-intestinaux induits par les AINS, même en cas de bonne observance. Le schéma de traitement est ainsi simplifié, notamment chez des patients âgés. Cette simplification est importante puisque certaines études ont montré que dans l'arthrose 90 % seulement des patients prennent au moins 70 % du traitement prescrit (11, 58).

5.3.2. Perspectives

La production d'études pharmaco-économiques qui ne prenaient jusqu'alors en compte que les complications gastro-intestinales s'est enrichie à la fin de l'année 2002 de nouveaux travaux (probablement plus nombreux en 2003) étudiant l'intérêt pharmaco-économique des coxibs, et plus particulièrement du célécoxib, dans la prévention des risques iatrogènes cardiovasculaire et rénal.

Le risque néphrotoxique induit par les AINS est compris entre 1 et 5 % des patients exposés (56).

Une étude comparant les effets indésirables rénaux des coxibs basée sur les données OMS du Centre International de Vigilance d'Uppsala montre que le célécoxib a un profil de tolérance rénale similaire à celui des autres AINS (diclofénac ou ibuprofène), mais que le rofécoxib présente une toxicité rénale significativement plus élevée (62).

L'utilisation au long cours de coxibs ne semble pas associée à un risque plus élevé d'infarctus du myocarde (38). C'est plus au niveau de la déstabilisation de la pression artérielle que le célécoxib semble avantageux. Une étude a montré que le risque relatif de déstabilisation à 90 jours est de 2,66 pour le rofécoxib, de 2,65 pour les AINS non spécifiques, *versus* 2,27 pour le célécoxib ($p < 0,001$). Le coût incrémental par patient et par jour est respectivement de 0,18 US\$ pour le rofécoxib et de 0,17 US\$ pour les AINS *versus* célécoxib (60).

Une étude a été réalisée sur l'insuffisance cardiaque induite par les traitements AINS/coxibs, pathologie responsable d'importantes utilisations de ressources et a conduit à des résultats similaires (61).

6. Conclusion

Si toutes les études rapportées présentent des limites, quatre conclusions se dégagent malgré tout :

- les critères de choix, permettant de définir la stratégie la plus intéressante, sont fonction de l'épidémiologie des pathologies traitées, (essentiellement l'âge, et le risque absolu d'incident gastro-intestinal) et sont spécifiques à chaque pays,
- les coxibs ne sont pas des options thérapeutiques efficaces (coût-efficaces) chez les personnes à risque modéré de subir un événement gastro-intestinal,
- le recours aux coxibs peut sembler plus intéressant chez des patients : présentant des antécédents d'incident gastro-intestinal (c'est à dire à risque élevé) et/ou d'âge avancé, à condition que la coprescription d'IPP ne soit pas systématique ou, dans tous les cas, considérablement diminuée par rapport aux AINS classiques,
- un avantage semble se dessiner au niveau du risque iatrogène cardio-rénal plus particulièrement chez le patient âgé, pour le célécoxib *versus* le rofécoxib (voire *versus* AINS), mais reste à confirmer et à évaluer plus précisément par de futures études.

Références bibliographiques

- 1 - Anonyme. Direction Générale de la Santé, Rapport du Groupe Technique National de définition des objectifs, élaboration de la loi d'orientation de santé publique, 10 mars 2003. <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/losp/index.htm>.
- 2 - Anonyme. Direction Générale de la Santé, Rapport du Groupe Technique National de définition des objectifs, élaboration de la loi d'orientation de santé publique, 11 mars 2003. <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/losp/index.htm>
- 3 - Anonyme. Arthrose : la prise en charge en médecine générale. Etude Thalès-Cemka-Eval. Observatoire épidémiologique des maladies chroniques. *Quotidien du Médecin* 2002 ; **716** : 10.
- 4 - American Pain Society. Guidelines for the management of pain in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and juvenile chronic arthritis. 2002-www.ampainsoc.org.
- 5 - Auvray L, Dumesnil S, Le Fur P. Enquête sur la santé et la protection sociale, France 2000. CREDES 2001 ; Série de résultats 1364.
- 6 - Balsan D, Chambaretaud S. Études et résultats : La vente des anti-acides et d'anti-ulcéreux depuis 20 ans : des substitutions en faveur des médicaments les plus récents. Direction de la Recherche et des Etudes de l'Évaluation et des Statistiques 2002 ; **172** : 1-8.
- 7 - Bombardier C, Laine L, Reicina Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B 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** (21) : 11520-8.
- 8 - Burke TA, Zabinski RA, Pettitt D, Maniadas N, Maurath CJ, Goldstein JL. A framework for evaluating the clinical consequences of initial therapy with NSAIDs, NSAIDs plus gastroprotective agents, or celecoxib in the treatment of arthritis. *Pharmacoeconomics* 2001 ; **19** (Suppl. 1) : 33-47.
- 9 - Cantor SB. Pharmacoeconomics of coxib therapy. *J Pain Symptom Manag* 2002 ; **15** (24) : S28-S37.
- 10 - CDC. Prevalence of disabilities and associated health conditions among adults - United States 1999. *MMWR* 2001 ; **50** : 120-50.
- 11 - Chan FK, Hung LC, Suen By, Wu JC, Lee KC, Leung VK et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002 ; **347** (26) : 2104-10.

- 12** - Chancellor JVM, Hunsche E, De Cruz E, Sarasin FP. Economic evaluation of célécoxib, a new cyclo-oxygenase 2 specific inhibitor, in Switzerland. *Pharmacoeconomics* 2001 ; **19** (Suppl. 1) : 59-75.
- 13** - Chevat C, Pena BM, Al MJ, Rutten F. Healthcare resource utilisation and costs of treating NSAID-Associated Gastrointestinal Toxicity. *Pharmacoeconomics* 2001 ; **19** (Suppl. 1) : 17-32.
- 14** - Courthenoux F. Epidémiologie et coût socio-économique de l'arthrose en France. *Presse thermale et climatique* 1997 ; **134** (n°1) : 7-9.
- 15** - De Pourville G. Evaluating the real cost of NSAID therapy; the "shadow costs" relating to the treatment of gastrointestinal side effects. *Br J Med Economics* 1992 ; **5** : 45-50.
- 16** - De Pourville G. The economic consequences of NSAID induced gastrointestinal damage. *Bri J Med Economics* 1992 ; **2** : 93-102.
- 17** - De Pourville G. The economic consequences of NSAID-induced gastropathy : the French context. [comment]. *Scan J Rheumatol* 1992 ; **96** (suppl) : 49-53.
- 18** - De Pourville G. Preventing NSAID-induced gastrointestinal toxicity. Economic considerations, methodological problems and results. [review] [36 refs]. *Pharmacoeconomics* 1995 ; **7** (2) : 99-110.
- 19** - De Pourville G.. The iatrogenic cost of non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. [review] [22 refs]. *Brit J Rheumatol* 1995 ; **34** (Suppl 1) : 19-24.
- 20** - Detournay B, Fagnani F, Pouyane P, Haramburu F, Begaud B, Welsch et al. Coût des hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux. *Thérapie* 2000 ; **55** (1) : 137-9.
- 21** - El Serag H, Grahm DY, Richardson P, Inadomi JM. Prevention of complicated ulcer disease among chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The use of a nomogram in cost-effectiveness analysis. *Arch Intern Med* 2002 ; **162** : 2105-10.
- 22** - Faggionato D, Naudin F, Sermet C, Fagnani F, Le Jeune P. La diffusion des anti-coxibs dans la prescription des médecins. *CREDES-Questions d'économie de la santé* n°60 ; 1-4.
- 23** - Florent C, Flourie B. Lésions digestives liées aux AINS : épidémiologie et prévention. *Lettre Pharmacol* 1992 ; **6** (8) : 178-81.
- 24** - Florent C, Zalberg M. Prévalence des hémorragies digestives hautes associées aux AINS. *Enquête épidémiologique prospective*. *Concours Méd* 1993 ; **115-02** : 94-8.
- 25** - Fries JF, Williams CA, Bloch DA, Michel BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy : incidence and risk factor models. *Am J Med* 1991 ; **91** : 213-22.
- 26** - Gabriel SE, Jaakkimainen RL, Bombardier C. The cost-effectiveness of misoprostol for non steroidal antiinflammatory drug associated adverse gastrointestinal events. *Arthritis Rheum* 1993 ; **36** : 447-59.
- 27** - Gabriel SE, Wagner JL. Costs and effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs : the importance of reducing side effects. *Arthritis Care Res* 1997 ; **10** : 56-63.
- 28** - Goldstein JL, Eisen GM, Burke TA, Pena BM, Lefkowitz J, Geis GS. Dyspepsia tolerability from the patients' perspective: a comparison of celecoxib with diclofenac. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2002 ; **16** (4) : 819-27.
- 29** - Goldstein JL, Larson LR, Yamashita BD, Boyd MS. Management of NSAID-induced gastropathy : An economic decision analysis. *Clin Ther* 1997 ; **19** : 1494-1509 [Erratum publié dans *Clin Ther*. 1998 ; **20** : 214].
- 30** - Griffin MR. Epidemiology of non steroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. *Am J Med* 1998 ; **104** (3A) : 23S-9.
- 31** - Haglund U, Svarvar P. The Swedish ACCES model : predicting the health economic impact of celecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000 ; **39** (Suppl. 2) : 51-6.
- 32** - Hogan DB, Campell NR, Crutcher R et al. Prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for elderly people in Alberta. *Can Med Assoc J* 1994 ; **151** : 315-22.
- 33** - Katz N. The impact of pain management on quality of life. *Journal of Pain Symptom Manag* 2002 ; **15** (24) : S38-S47.
- 34** - Kephart G, Sketris I, Smith M et al. Co-prescribing of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cytoprotective and antiulcer drug in NOVA Scotia's senior population. *Clin Ther*. 1995 ; **17** : 1159-73.
- 35** - Kobelt G, Jönsson L, Lindgren P, Young A, Eberhardt K. Modeling the progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 200 ; **46** (9) : 2310-9.
- 36** - Langman MJ, JEensen DM, Watson DJ et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofécoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999 ; **282** : 1929-33.
- 37** - Lévy E. Le coût de l'arthrose en France : une réévaluation. *Synoviale* 1997 ; Suppl Juin 1997 : 5-9.
- 38** - Levy GD, Cheetham TC, Shoor S. Cohort analysis myocardial interaction risk and coxibs use in the Kaiser large observational thrombosis study. Presentation number 973. *Am Coll Rheumatol 66th annual meeting* - Oct 25-29 2002.
- 39** - MacDonald TM. Epidemiology and pharmacoeconomic implications of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal toxicity. *Rheumatology* 2000 ; **39** (Suppl 2) : 13-20.
- 40** - Maetzel A, Krahn M, Naglie G. The cost effectiveness of celecoxib and rofécoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. Ottawa : Canadian Coordinating Office for Health Technology assessment; 2001. Technology report n°23.
- 41** - Mamdani M, Rochon P, Laupacis A, Anderson G. Initial patterns of use of COX-2 inhibitors by elderly patients in Ontario : findings and implications. *Cann Med Assoc J* 2002 ; **167** (10) : 1125-6.
- 42** - Marshall JK, Pelissier JM, Attard CL, Kong SX, Marentette MA. Incremental cost effectiveness analysis comparing rofécoxib with non selective NSAIDs in osteoarthritis. Ontario Ministry of Health Perspective. *Pharmacoeconomics* 2001 ; **19** (10) : 1030-49.
- 43** - Pelissier JM, Straus WL, Watson DJ, Kong SX, Harper SE. Economic evaluation of rofécoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis. *Clin Therap* 2001 ; **7** (23) : 1061-79.
- 44** - Pelosso PM, Scheiman JM. The economic implication of cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *Am J Med* 2001 ; **110** (3A) : 50S-54S.
- 45** - Pettitt D, Goldstein JL, McGuire A, Schwartz JS, Burke T, Maniadas N. Overview of the arthritis cost-consequence evaluation system (ACCES) : a pharmacoeconomic model for celecoxib. *Rheumatology* 2000 ; **39** (Suppl.2) : 33-42.
- 46** - Pouyane P, Haramburu F, Imbs JL, Begaud B - French Pharmacovigilance Center. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions : cross-sectional incidence study. *Br Med J* 2000 ; **320** (7241) : 1036-9.
- 47** - Rahme E, Joseph L, KongSX et al. Cost of gastro-protective agents attributable to nonsteroidal antiinflammatory drugs [abstract no. 063]. 14th International Conference on Pharmacoepidemiology ; 1998 Aug 16-19 ; Berlin, Germany ; *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1999 ; **8** Suppl. 2 : S102.
- 48** - Scholes D, Stergachis A, Penna PM et al. Non steroidal antiinflammatory drug discontinuation in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 1995 ; **22** (4) : 708-12.
- 49** - Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A et al. Gastrointestinal toxicity with célécoxib vs non steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis : the CLASS study : A randomized controlled trial. *Célécoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *JAMA* 2000 ; **284** (10) : 1247-55.
- 50** - Simon LS, Weaver AL, Graham DY et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of célécoxib in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc* 1999 ; **282** : 1921-8.
- 51** - Singh G. Recent considerations in non steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *AM J Med* 1998 ; **105** : 31S-38S.
- 52** - Smalley WE, Griffin MR. The risks and costs of upper gastro-intestinal disease attributable to NSAIDs. *Gastroenterol Clin North Am* 1996 ; **25** (2) : 373-96.

53 - Svarvar P, Aly A. Use of ACCES model to predict the health economic impact of celecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis in Norway. *Rheumatology* 2000 ; **39** (Suppl. 2) : 43-50.

54 - Tramer MR, Moore RA, Reynolds DJ et al. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression : a new model applied to chronic NSAID. *Pain* 2000 ; **85** (1-2) : 169-82.

55 - URCAM. Prescription des antiulcéreux en Île-de-France. Paris : URCAM, 2002, 105.

56 - Whelton A. Nephrotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs : physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999 ; **106** : 13S-24S.

57 - Wolfe F. The importance of gastrointestinal symptom severity in rheumatoid arthritis : symptom severity and risk for gastrointestinal hospitalization. *J Rheumatol* 2000 ; **27** (7) : 1661-7.

58 - You JHS, Lee KKC, Chan TYK, Lau WH, Chan FKL. Arthritis treatment in Hong Kong - cost analysis of celecoxib versus conventional NSAIDs, with or without gastroprotective agents. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 ; **16** : 2089-96.

59 - Zabinsky RA, Burke TA, Johnson J, Lavoie F, Fitzsimon C, Tretiak R, Chancellor JVM. An economic model for determining the costs and consequences of using various treatment alternatives for the management of arthritis in Canada. *Pharmacoeconomics* 2001 ; **19** (Suppl. 1) : 49-58.

60 - Zhao SZ, Burke TA, Whelton A, von Allmen H, Henderson SC. Blood pressure destabilization and related healthcare utilisation among hypertensive patients using non-specific NSAIDs and Cox-2 specific inhibitors. *AM J Manag Care* 2002 ; **8** : S401-S413.

61 - Zhao SZ, Burke TA, Whelton A, von Allmen H, Henderson SC. Cost of heart failure among hypertensive users of non-specific NSAIDs and COX-2 specific inhibitors. *AM J Manag Care* 2002 ; **8** : S414-S427

62 - Zhao SZ, Reynolds MW, Lejkowith J, Whelton A, Arellano FM. A comparison of renal-related adverse drug reactions between rofecoxib and celecoxib, based on the World Health Organization/Uppsala Monitoring Centre safety database. *Clinical Therapeutics* 2001 ; **23** (9) : 1478-91.

Modèles de Markov :

Ces modèles miment l'évolution naturelle d'une pathologie. Ils permettent de modéliser l'évolution d'une population de manière probabiliste entre différents états de santé (ou stratégies thérapeutiques). A chacun de ces états de santé sont rattachés des coûts. Ils permettent de prédire les conséquences d'un processus dans le temps (MC WORONOFF-LEMSI, S LIMAT. Traitement actuel de l'hépatite C : place de la ribavirine. Dossier du CNHIM 2000, XXI (4) : 38-45).

Panier moyen :

Le panier moyen comprend soit les AINS disponibles sur le marché pharmaceutique d'un pays, soit les AINS inclus dans les essais thérapeutiques. Il permet de valoriser le coût pharmaceutique en fonction des AINS pris en compte, de leur posologie et de leur prix sur le marché envisagé.

Analyse de sensibilité :

Elle explore le degré d'imprécision, tant par la mesure des ressources et leur valorisation que pour les résultats (MC WORONOFF-LEMSI, S LIMAT, MC HUSSON. Approche pharmacoeconomique : évaluation pharmaco-méxico-économique de stratégies thérapeutiques : éléments de méthodologie. Dossier du CNHIM 2000, XXI (1) : 40-51).

Analyse de sensibilité de Monte Carlo :

Analyse de sensibilité dite "probabiliste", où l'on fait l'hypothèse que les variables estimées (mais non échantillonnées) suivent un certain type de distribution (Loi Normale par exemple). Dans ces intervalles de distribution, on crée par tirage au sort, des échantillons répétés qui permettent de déterminer la fonction de distribution de ces variables. Le nombre de tirage au sort peut être très élevé (supérieur à 1000). L'analyse de Monte Carlo permet de réaliser des analyses de sensibilité multifactorielles.

Diagramme de Tornado :

Représentation graphique d'une analyse de sensibilité univariée, qui permet d'identifier plus simplement et lisiblement les paramètres influençant la nature des résultats pharmaco-économiques.

Abstract

Coxibs, cox2 selective inhibitors

Prostaglandins play an important part in the inflammatory reaction. Their synthesis depend on two cyclooxygenases (cox). The cox1 includes the production of physiological prostaglandins. The cox2 acts only in a pathological context such as inflammation.

NSAIDs reduce or put an end to the inflammatory reaction by blocking cyclooxygenase activity and by inhibiting prostaglandins synthesis. They have gastrointestinal, mucocutaneous, hematologic, cardiac and renal side effects.

The celecoxib, rofecoxib, parecoxib (its active metabolite is the valdecoxib) at therapeutic doses selectively inhibit the cox 2 activity. Coxibs don't inhibit the cox1 activity at therapeutic doses ; then they don't modify the platelet aggregation nor the bleeding time.

Celecoxib and rofecoxib are indicated in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Parecoxib/valdecoxib is indicated in postoperative pain.

Osteoarthritis is a degenerative joint disease. It is the most frequent rheumatologic disease.

Rheumatoid arthritis is characterised by a chronic inflammatory rheumatism. It is the most frequent inflammatory rheumatism. It is the most frequent inflammatory articular disease in adults.

Post operative pain is due to tissular lesions after a surgical operation Clinical studies in osteoarthritis and rheumatoid arthritis show a similar efficacy between coxibs and conventional NSAIDs at therapeutic high doses. In postoperative pain the parecoxib could represent an interesting alternative to conventional NSAIDs.

In the phase II and III of clinical studies the gastro-intestinal tolerance of coxibs is generally better than the NSAIDs one. The rofecoxib presents cardiac side effects such as hypertension, oedema but no thrombosis. Coxibs have also rarely a dermatological toxicity.

In conclusion it could, be considered that coxibs improve the benefit-risk ratio of anti-inflammatory treatments in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. But considering their side effects, recommendations about their prescription and surveillance have to be done. The place of proton pump inhibitors particularly have to be precised.

Key words : celecoxib, gastrointestinal effect, NSAID, osteoarthritis, parecoxib, postoperative pain, prostaglandin, rheumatoid arthritis, rofecoxib, valdecoxib