

Rappel sur la sécurité d'emploi des coxibs (inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2)

Juillet 2013

Ce qu'il faut retenir en pratique

Comme pour tout autre anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), l'utilisation des coxibs expose à des effets indésirables digestifs et cardio-vasculaires et doit suivre les mêmes recommandations de bon usage.

Cependant, étant donné leur profil de risque cardio-vasculaire, les coxibs sont soumis à des contre-indications et des précautions d'emploi spécifiques.

Les coxibs sont contre-indiqués en cas de :

- cardiopathie ischémique avérée,
- artériopathie périphérique,
- et/ou antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris accident ischémique transitoire).

Pour en savoir plus consulter sur le site de l'ANSM le « Rappel des règles de bon usage des AINS »¹

Mis sur le marché à la fin des années 90, les inhibiteurs sélectifs de l'isoforme 2 de la cyclo-oxygénase (COX-2), appelés communément coxibs, appartiennent à la classe des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS).

Cette classe pharmacologique comprend également les AINS classiques ou "conventionnels" (qu'ils soient utilisés à doses anti-inflammatoires ou antalgiques) et l'acide acétylsalicylique (aspirine) quand il est utilisé à des doses supérieures à 500 mg/j.

Le premier coxib, commercialisé en avril 2000, le rofécoxib (Vioxx[®]), a été retiré du marché en 2004 en raison d'une augmentation du risque d'accidents cardiovasculaires en cas de traitement prolongé.

En France, deux coxibs utilisés par voie orale sont commercialisés :

- le célécoxib (Celebrex[®]) indiqué dans le traitement symptomatique de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante (autorisation de mise sur le marché le 24 mai 2000, commercialisé depuis novembre 2000) ; il existe des génériques non commercialisés ;
- l'étoricoxib (Arcoxia[®]) indiqué dans le traitement symptomatique de l'arthrose (autorisation de mise sur le marché le 26 août 2008, commercialisé depuis mars 2010).

Il existe également un coxib injectable, le parécoxib (Dynastat[®]), précurseur du valdécoxib, réservé à l'usage hospitalier pour le traitement à court terme des douleurs post-opératoires.

Lors de leur mise sur le marché, la spécificité des coxibs pour la COX-2 qui devait théoriquement être associée à une meilleure tolérance digestive qu'avec les AINS conventionnels, a été mise en avant.

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

- la COX-1 permet de synthétiser préférentiellement les prostaglandines participant à la protection de la muqueuse gastro-duodénale et à l'agrégation plaquettaire (effet pro-agrégant) ;
- la COX-2 permet de synthétiser préférentiellement les prostaglandines impliquées dans la réaction inflammatoire et dans l'agrégation plaquettaire (effet anti-agrégant) ;
- la COX-1 et la COX-2 sont aussi responsables de la synthèse de prostaglandines qui contribuent à la régulation de l'hémodynamique intrarénale, dans le but de maintenir la perfusion glomérulaire.

Les AINS conventionnels bloquent à la fois la COX-1 et la COX-2, ce qui expliquerait leurs effets indésirables digestifs par inhibition de la production de prostaglandines "cytoprotectrices". La sélectivité

des coxibs pour la COX-2 devrait théoriquement réduire ce risque. Mais il faut rappeler que cette sélectivité est une notion relative : *in vitro*, elle dépend de la nature de la molécule et de la dose, alors qu'en clinique, s'y ajoutent d'autres paramètres tels que les caractéristiques pharmacocinétiques et la susceptibilité individuelle du patient².

Réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque des coxibs initiée par la France en 2002

Dans la suite immédiate de leur commercialisation, les coxibs ont atteint des niveaux de prescription élevés.

En 2002, de nouvelles données ont amené la France à déclencher une procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque des coxibs au niveau européen. Il s'agissait :

- des nombreuses notifications d'effets indésirables, parfois graves, qui ont amené le système national de pharmacovigilance à s'interroger sur le profil de sécurité réel des coxibs ;
- de nouvelles publications scientifiques suggérant que la réduction du risque de lésions gastro-intestinales serait moins importante que ce que laissaient supposer les études ayant conduit à l'AMM^{3,4} ;
- des résultats d'essais cliniques réalisés avec certains coxibs suggérant que leur utilisation pouvait être associée à une augmentation du risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux)^{5,6}.

Cette réévaluation a conduit en 2004 à **contre-indiquer les coxibs chez les patients présentant une maladie cardiaque (telle qu'une angine de poitrine, un infarctus du myocarde ou une insuffisance cardiaque) ou un trouble cérébro-vasculaire (antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire).**

Réévaluation européenne suite au retrait du rofécoxib (Vioxx®) le 30 septembre 2004

Le retrait mondial du rofécoxib (Vioxx®) a conduit l'agence européenne du médicament (EMA, précédemment EMEA) à réévaluer le risque cardiovasculaire de tous les coxibs. Les conclusions sont exposées ci-après :

Risque digestif

- L'utilisation des coxibs expose aux mêmes types d'effets indésirables gastro-intestinaux, parfois graves (ulcères, perforations, hémorragies), que les AINS conventionnels.
- Ce risque augmente avec la dose du coxib.
- D'un point de vue quantitatif, l'avantage des coxibs sur les AINS conventionnels n'apparaît pas constant^{7,8}.
- Comme pour les autres AINS, le risque de complications digestives avec les coxibs est plus élevé chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : âge avancé, prise concomitante d'un autre AINS y compris aspirine (même à faible dose), antécédents de lésions gastro-intestinales.

Risque cardiovasculaire

- Les données précliniques et des essais cliniques sont en faveur d'une augmentation du risque cardiovasculaire (pathologies ischémiques cardiaques avec les coxibs, accident vasculaire).

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

³Silverstein FE et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA*, 2000 ; 284 : 1247-55.

⁴Berg Hrachovec J, Mora M. Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA*, 2001; 286 : 2398.

⁵Bombardier C et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *VIGOR Study Group. N Engl J Med*, 2000 ; 343 : 1520-8.

⁶Ott E, Nussmeier NA, Duke PC et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003 ; 125 : 1481-92

⁷Garcia-Rodriguez LA. Variability in risk of gastrointestinal complications with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*, 1998; 104 : 30S-4S.

⁸Laporte JR et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. *Drug Safety*, 2004 ; 27 : 411-20.

- Comme les AINS conventionnels, les coxibs peuvent augmenter la pression sanguine artérielle, chez certains patients (notamment en cas d'altération de la fonction rénale ou de prise de médicaments antihypertenseurs).

Risque cutané

- Les coxibs, comme les AINS conventionnels, peuvent être la cause de réactions cutanées très rares, mais graves, à type de syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson.
- En ce qui concerne le célécoxib, les études cliniques pré- et post-AMM^{9,10} montrent que le risque de réactions à type d'éruptions cutanées pourrait être plus élevé qu'avec les autres AINS.

Conclusion

- Dans les indications autorisées, la balance bénéfique/risque des coxibs reste favorable à la condition de respecter les contre-indications et les mises en garde sur les facteurs de risque (notamment hypertension, hyperlipidémie, diabète et tabagisme).
- **La contre-indication en cas de maladie artérielle périphérique** est ajoutée.
- Il est rappelé le risque de survenue d'une insuffisance rénale aiguë, comme avec d'autres médicaments inhibant la synthèse des prostaglandines.

Données de pharmacovigilance en 2013

Les coxibs (etoricoxib et celecoxib) ne représentent dorénavant qu'une infime part des dispensations d'AINS en France (environ 4 %).

Depuis la réévaluation européenne des coxibs en 2005, les nouvelles données et notamment, des études épidémiologiques confirment le sur-risque cardiovasculaire avec les coxibs.

Célécoxib (Celebrex®)

Aucune nouvelle donnée n'a conduit à modifier les conclusions de la réévaluation de 2004.

Etoricoxib (Arcoxia®)

En juin 2012, au vu des données du suivi national de pharmacovigilance reposant sur l'analyse des cas notifiés en France au cours des deux premières années de commercialisation et des données de la littérature, la commission nationale de pharmacovigilance¹¹ a relevé les points suivants :

- l'indication de l'AMM ne paraît pas être strictement respectée, en particulier en ce qui concerne la prise en compte des facteurs de risque cardiovasculaire ;
- le risque thrombotique de l'étoricoxib semblerait similaire au diclofénac, cependant le risque d'hypertension artérielle est supérieur sans augmentation des accidents cardiovasculaires ;
- le bénéfice digestif de l'étoricoxib par rapport au diclofénac n'est présent que pour les événements digestifs hauts non compliqués¹².
- Au total, début 2013, on peut remarquer que la spécificité d'action pharmacologique des coxibs sur les cox 2 ne s'est pas traduite en pratique clinique par une diminution des effets gastro intestinaux aussi significative qu'espérée et qu'il importe de tenir compte d'une toxicité cardio vasculaire équivalente à celle du diclofénac et supérieure aux autres AINS.

⁹Silverstein FE et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA, 2000 ; 284 : 1247-55.

¹⁰Whelton A et al. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. Am J Ther, 2001 ; 8 : 85-95. Erratum in: Am J Ther, 2001; 8 : 220.

¹¹ Voir le PV de la séance de la commission nationale de pharmacovigilance du 26 juin 2012 : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/56a2e1cb1dbc986720da09842df11c22.pdf

¹² Combe B, Swergold G, McLay J, McCarthy T, Zerbini C, Emery P, et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). Rheumatology 2009; 48:425-432.