



Douleurs au niveau du système musculo-squelettique : AINS classiques, coxibes ou analgésiques ?

Kay Brune, Wolfgang Bolten et Josef Zacher

Depuis 2004, les coxibes sont devenus suspects. Ils ont été tenus responsables de nombreux infarctus du myocarde et ne sont plus guère utilisés dans la pratique. Or, une analyse impartiale menée conjointement par des autorités de contrôle, des scientifiques et des médecins a permis d'éclairer sous un jour nouveau les avantages et les inconvénients pour les différents groupes de patients.

Tout comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques, les coxibes ne sont appropriés que dans certaines conditions pour un usage à long terme dans les états douloureux musculo-squelettiques chroniques. A partir des recommandations de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) et de la Food and Drug Administration (FDA), nous allons tenter, dans le présent article, de dresser un bilan objectif de l'année écoulée et de fournir au praticien des directives et des arguments concernant l'utilisation des coxibes, des AINS classiques et d'autres analgésiques. Car malgré leur mauvaise réputation auprès du public, les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase comptent aujourd'hui encore parmi les substances le plus souvent prescrites, et même délivrées sans ordonnance.

Evaluation de l'EMA et de la FDA

L'EMA s'est attachée à suivre l'année passée aussi bien les AINS classiques dont l'efficacité ne fait aucun doute – tels que le diclofénac, l'ibuprofène, le kétoprofène, le naproxène ou le méloxicam – que les substances du groupe dit des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2, communément appelés coxibes (célécoxib, étoricoxib*, lumiracoxib*, rofécoxib* et valdécoxib* [1a,b]). Ses conclusions, tout comme celles de la FDA, sont certes claires et nettes, mais ne sauraient être d'une grande utilité si elles ne s'accompagnent pas d'une interprétation. La question décisive de savoir à quelle posologie et pendant combien de temps un patient donné présentant une pathologie multiple peut prendre ces médicaments reste pour l'instant sans réponse. Etant donné l'absence d'études sur ce point, il ne faut pas s'attendre à pouvoir disposer de réponses nouvelles

Editorial

En ma qualité de nouvelle rédactrice en chef, je me réjouis de vous présenter pour la première fois dolor dans sa nouvelle formule. Le présent numéro est consacré à un thème d'actualité, celui des inhibiteurs de la COX-2. Les coxibes ont été développés à l'origine pour éviter le problème des effets indésirables de nature gastro-intestinale qu'entraînent les AINS classiques. Ils ont été longtemps considérés comme étant particulièrement bien tolérés, mais comportent des risques cardio-vasculaires accrus. La bonne efficacité des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase et l'absence de solutions de remplacement justifient que l'on considère de plus près les risques afin d'éviter une condamnation générale de ces substances.

Nadine Leyser
Rédactrice en chef

fondées sur des preuves. Aussi les conclusions formulées sont-elles provisoires, et les avis émis doivent-ils être considérés avec une certaine réserve. En définitive, c'est au médecin – s'appuyant sur tout son savoir, sur sa connaissance solide du patient ainsi que sur son intuition – que revient la responsabilité de trouver la voie qu'il convient de suivre d'un commun accord avec le malade.

Conclusions de l'EMA

Les conclusions suivantes peuvent être tirées des constatations de l'EMA (voir également Tableau 1) :

- Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, utilisés de-

* L'étoricoxib, le lumiracoxib, le rofécoxib et le valdécoxib ne sont pas commercialisés en Suisse.

Pr Kay Brune, docteur h.c., Institut de pharmacologie et de toxicologie expérimentale et clinique d'Erlangen (D);
Dr Wolfgang W. Bolten, Clinique Klaus-Miehlke de Wiesbaden (D); Pr Josef Zacher, Clinique HELIOS de Berlin (D)

Sommaire

Douleurs au niveau du système musculo-squelettique:

AINS classiques, coxibes oder analgésiques?

1

Impressum

4



puis plus de 100 ans (AINS classiques), et les coxibes sont efficaces sur les douleurs musculo-squelettiques – surtout lorsque ces dernières sont d'origine inflammatoire et présentent un caractère aigu et récidivant.

• Les AINS classiques et les coxibes ont un mécanisme d'action similaire. Toutefois, là encore s'applique le principe suivant : les substances qui sont absorbées rapidement et complètement par l'organisme et en sortent lentement ont une action plus forte que celles qui ne sont absorbées que de façon incomplète et sont éliminées rapidement – mais, en contrepartie,

ces dernières sont en général moins nocives.

- Les AINS classiques provoquent fréquemment des ulcérations, des saignements et des perforations au niveau du tractus gastro-intestinal. Les coxibes sont à cet égard moins nocifs, mais ne sont pas exempts de risques.
- Les coxibes augmentent le risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral. Les AINS classiques le font aussi. On ne sait pas dans quelle mesure cela se produit ni s'il existe des différences essentielles entre les deux groupes.
- L'administration complémentaire d'inhibi-

teurs de la pompe à protons (IPP) réduit le risque gastro-intestinal des AINS classiques, mais pas celui d'ulcérations et de perforations au niveau du tractus gastro-intestinal inférieur. L'effet protecteur des IPP semble faible dans le cas de l'administration de coxibes.

- L'administration concomitante d'AAS et de coxibes ne se traduit pas par une diminution certaine du risque cardio-vasculaire. La comédication d'AAS avec des AINS classiques peut entraîner une baisse de l'efficacité de l'acide acétylsalicylique lorsqu'il est administré à faibles doses (une certitude pour l'ibuprofène) et augmente le risque d'accidents hémorragiques gastro-intestinaux.
- Les AINS classiques et les coxibes entraînent une rétention hydrique et électrolytique, une élévation de la tension artérielle ainsi que de véritables réactions allergiques. Contrairement aux AINS classiques, les coxibes peuvent déclencher des réactions pseudo-allergiques (asthme induit par l'aspirine), mais cela reste très rare.

Tableau 1

Recommandations de l'EMA relatives aux coxibes et aux AINS classiques [voir 1a,b]

	Contre-indications	Signaux d'alarme	Appréciation générale
Coxibe			
GI	- Ulcères actifs	- Dans l'anamnèse : ulcères, saignements, perforations	- Ulcères et dyspepsie possibles
CV	- Insuffisance cardiaque (tous les degrés de gravité) - Dans l'anamnèse : coronaropathie, AVC, artériopathie oblitérante	- Hypertension artérielle - Hyperlipidémie - Diabète sucré	- Œdèmes - Hypertension - Une insuffisance cardiaque a été observée
Peau	- Hypersensibilité connue	- Possibilité de réactions cutanées sévères	- Dose la plus faible pour la plus brève durée
AINS classiques			
GI	- Ulcères actifs - Dans l'anamnèse : ulcères, saignements, perforations	- Administration complémentaire d'autres inhibiteurs de la cyclo-oxygénase	- Les événements indésirables le plus fréquemment observés sont de type gastro-intestinal
CV	- Insuffisance cardiaque sévère - Administration complémentaire d'anticoagulants	- Insuffisance cardiaque (légère) - Hypertension artérielle - Œdèmes (anamnèse) - Éviter l'administration complémentaire d'anticoagulants	- Œdèmes - Hypertension - Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés
Peau	- Hypersensibilité connue	- Réactions cutanées sévères possibles	- Dose la plus faible pour la plus brève durée

Recommandations de l'EMA

L'EMA recommande de ne recourir aux AINS classiques et aux coxibes qu'à la plus faible posologie et pour le moins de temps possible. Un lieu commun qu'il n'est toutefois pas si simple d'appliquer dans la pratique. Car comment détermine-t-on la dose la plus faible et comment le patient sait-il qu'il doit tout d'un coup arrêter de prendre son analgésique?

Coxibes ou AINS classiques ?

Il est certain que toutes ces recommandations sont de peu d'importance lorsque l'on a affaire à un patient jeune, ne présentant pas de risques gastro-intestinaux et possédant un appareil cardio-vasculaire manifestement sain. Il ne se plaindra de toute façon pas de douleurs chroniques musculo-squelettiques, mais cherchera seulement à calmer une douleur à l'occasion. Les AINS classiques se révèlent dans ce cas une option thérapeutique judicieuse. La présence d'ulcères dans l'anamnèse amènera à préférer les coxibes [2, 3]. Ils sont également indiqués pour les patientes jeunes atteintes de dysménorrhée. Les coxibes peuvent précisément être utiles en cas de dysménorrhée pour réduire les pertes de sang. Les coxibes constituent aussi le traitement de choix pour les patients souffrant de rhinite allergique, de polyypes, ou encore ayant des amygdales hypertrophiées et des bronchites à répétition. Ces patients sont souvent victimes de l'« asthme » induit par l'aspirine, qui peut dans certains cas mettre leur vie en danger. [4].

Tableau 2

Propriétés pharmacocinétiques des principaux inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (AINS classiques, coxibes)[°]

	Début d'actin (t _{max})	Fiabilité d'action (biodisponibilité orale, %)	Durée d'action (demi-vie d'élimination)	Risques particuliers des différents principes actifs
Coxibes				
Célécoxib	lent	faible (20-40%)	moyenne, env. 8 h	Allergie aux sulfamides
Etoricoxib	rapide [#]	bonne (> 90%)	longue, env. 24 h	Elévation de la pression sanguine, œdèmes
Lumiracoxib	rapide	bonne (?) (> 70%)	brève, env. 4 h	Transaminases ↑
AINS classiques				
Diclofenac	rapide, env. 1 h	variabel (env. 50%)	brève, env. 2 h	Transaminases ↑
Ibuprofen	rapide, env. 1 h	bonne (> 90%)	brève, env. 1 h	Inhibe l'action de l'AAS à dose élevée
Meloxicam	rapide, env. 1 h*	bonne [#] (> 90%)	longue, env. 24 h	Ulcères de l'intestin grêle

[°] tiré de : Brune K, Hinz B: Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: similarities and differences. Scand. J. Rheumatol.: 33(1),1-6, 2004

* très fortement dépendant de la forme galénique du produit (p. ex. l'ibuprofène sous forme acide ≥ 1 h, sous forme de sel < 1 h)

[#]dose initiale intéressante à mentionner d'un point de vue pharmacologique, p. ex. 2 x 60 mg d'etoricoxib ou 40 mg de méloxicam le premier jour (ensuite respectivement 60 et 20 mg)

Les patients présentant un trouble de la coagulation, qu'il soit congénital, acquis ou encore provoqué par un traitement, ne doivent en aucun cas prendre des AINS classiques (voir Tableau 1). D'autre part, les patients qui souffrent d'insuffisance cardiaque, d'hypertension artérielle non contrôlable ou qui ont été victimes d'un infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral sont les personnes chez lesquelles les coxibes (en particulier l'etoricoxib, Arcoxia®) sont contre-indiqués (voir Tableau 1). Ce groupe de patients ne doit pas non plus, dans toute la mesure du possible, prendre d'AINS classiques. Mais que faire quand le paracétamol n'agit pas (lésions hépatiques, indices d'une toxicité cardio-vasculaire chronique [5]) et que les opiacés ou les morphiniques entraînent des effets indésirables inacceptables, tels que nausées, confusion mentale, constipation, etc. ? On peut faire un essai avec le métamizole, bien que cette substance bloque, elle aussi, la synthèse des prostaglandines et présente ses propres risques, même s'ils sont rares.

Une méthode de laboratoire permettant de déterminer sans aucune ambiguïté le risque cardio-

vasculaire personnel du patient serait certainement une bonne solution pour le médecin. Des études portant sur quelques-uns de ces marqueurs en sont actuellement au stade de l'analyse prospective (le NTproBNP, par exemple). Pour l'instant, leur utilisation ne peut toutefois pas être recommandée comme une méthode fondée sur des preuves [6].

A condition de tenir compte des contre-indications et des signaux d'alarme, on peut dire que les AINS classiques sont des médicaments efficaces qui ont fait leurs preuves et à faible coût. On ne doit jamais perdre de vue le risque d'effets indésirables au niveau gastro-intestinal, mais il ne faut pas non plus exagérer ce risque.

Professeur P. Keel, Hôpital Bethesda, Bâle

Chez des patients souffrant d'ulcère gastro-intestinal et, par exemple, d'un début d'insuffisance cardiaque, les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase sont proscrits (Tableau 2). Néanmoins, lorsque d'autres analgésiques ne sont pas indiqués, ne font aucun effet ou encore ne peuvent pas être acceptés, on

peut, d'un commun accord entre le médecin et le patient, tenter un traitement par un inhibiteur de la cyclo-oxygénase. Ce qui importe, c'est que l'on ne recoure à ce type de substance que pour couper les pics de douleur. On devra utiliser uniquement des principes actifs ayant une demi-vie d'élimination brève et veiller à ce que la posologie soit la plus faible possible, le médecin devant demander au patient de lui confirmer par écrit qu'il a bien été informé des risques. Dans le souci de faire pour le mieux, nous avons récapitulé sous forme de tableau (Tableau 2) les propriétés pharmacocinétiques essentielles concernant les six principes actifs les plus importants. Après le retrait du marché du rofécoxib (Vioxx®) par le fabricant et l'interdiction par la FDA du valdécoxib (Bextra®), on ne dispose pour les personnes le plus exposées d'aucun coxibe attractif combinant imprégnation rapide, élimination rapide et bonne biodisponibilité. Le coxibe dont la mise sur le marché a été autorisée en Grande-Bretagne – à savoir le lumiracoxib (Prexige®), pourrait en l'occurrence constituer éventuellement une option. Il est à la veille d'être également introduit sur le marché en Europe continentale. Malgré des données pharmacocinétiques intéressantes, le lumiracoxib n'est pas,

lui non plus, sans poser de problèmes : en plus des risques déjà mentionnés à propos des coxibes, il peut, comme le diclofénac, provoquer dans certains cas des troubles de la fonction hépatique [3].

Conclusion

Depuis la découverte de la phénazone en 1884, à Erlangen, et le brevetage de l'acide acétylsalicylique en 1899, à Wuppertal, on a régulièrement et largement recours à des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase comme analgésiques/antipyrétiques d'utilisation courante, en particulier pour soulager les douleurs musculo-squelettiques (arthrose, polyarthrite rhumatoïde, blessures sportives, lésions par surcharge, etc.). On a développé les coxibes dans le but d'éviter les effets gastro-intestinaux indésirables liés aux AINS classiques, mais ils comportent certains risques cardio-vasculaires. Etant donné qu'il n'existe pas pour l'instant d'alternative thérapeutique convaincante aux AINS classiques et aux coxibes, on continuera à avoir besoin de ces deux catégories de substances. Une connaissance approfondie des six principes actifs les plus importants, des risques et des avantages qui leur sont propres, devrait permettre au médecin de trouver, d'un commun accord avec le patient, une voie thérapeutique qui convienne, même lorsque des signaux d'alarme et des contre-indications font obstacle à la nécessité de soulager la douleur.

La situation en octobre 2006

Le présent article a été rédigé il y a un an. Il est étonnant de constater – et ce malgré de nombreux commentaires indignés parus dans divers organes de presse – que peu de choses ont changé par rapport à ce qui a été écrit alors. Nous pensons toute-

fois que, ces derniers mois, des travaux importants ont été publiés. Ils confirment pour l'essentiel ce que l'on supposait auparavant : tous les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, tant sélectifs que non sélectifs, augmentent le risque de maladies cardio-vasculaires, et ce en fonction de l'intensité et de la durée de l'inhibition intravasculaire, cardiaque et rénale de la cyclo-oxygénase-2 [7, 8, 9, 10]. A la posologie usuelle, des substances ayant une action relativement faible comme le paracétamol et le célécoxib peuvent être considérées comme plus sûres, et l'on peut penser que des substances à action plus puissante, telles que l'ibuprofène (dose > 1 g/jour), le diclofénac, l'étoricoxib, le méloxicam et le piroxicam, comportent plus de risques. Mais cela n'est valable que si toutes ces substances sont prises à doses équivalentes et sur une durée comparable [11]. Le naproxène est probablement moins nocif sur le plan cardio-vasculaire en raison de l'inhibition d'égale intensité de la cyclo-oxygénase-1 au niveau des plaquettes [9]. En revanche, le risque gastro-intestinal est plus élevé, tout particulièrement par comparaison avec le célécoxib, l'étoricoxib et le lumiracoxib. L'administration d'acide acétylsalicylique en complément des coxibes supprime les avantages au niveau gastro-intestinal.

Bibliographie

1. a) EMEA Press release, London: Doc. Ref. EMEA/207766/2005, 27.6.2005
b) EMEA Press release, London: Doc. Ref. EMEA/CHMP/343456/2005, 17.10.2005
2. Bombardier C et al.: VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 343(21): 1520-8, 2 p following 1528, 2000
3. Schnitzer TJ et al.: TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research

- and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 364(9435): 665-74, 2004
4. Sanchez-Borges M et al.: Safety of etoricoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 95(2): 154-8, 2005
 5. Forman JP et al.: Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension.* 46(3): 500-7, 2005
 6. Giannitsis E: Rationale for testing the cardiovascular risk for patients with COX-2 inhibitors on the basis of biomarker NT-proBNP. *Clin Lab.* 51(1-2): 63-83, 2005
 7. Zhang J, Ding EL, Song Y: Adverse Effects of Cyclooxygenase 2 Inhibitors on Renal and Arrhythmia Events: Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA.* 2006 Sep 12.
 8. McGettigan P, Henry D: Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase: A Systematic Review of the Observational Studies of Selective and Nonselective Inhibitors of Cyclooxygenase 2. *JAMA.* 2006 Sep 12.
 9. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C: Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 332(7553): 1302-8, 2006
 10. Graham DJ. COX-2 Inhibitors, Other NSAIDs, and Cardiovascular Risk: The Seduction of Common Sense. *JAMA.* 2006 Sep 12.
 11. Hinz B, Dormann H, Brune K. More pronounced inhibition of cyclooxygenase 2, increase in blood pressure, and reduction of heart rate by treatment with diclofenac compared with celecoxib and rofecoxib *Arthritis Rheum.* 54(1): 282-91, 2006

Pfizer Pharmanews

Pfizer Suisse SA

De nouveaux espoirs pour les patients souffrant de douleurs neurologiques

Swissmedic a autorisé avec effet immédiat le médicament Lyrica® (prégabaline) pour le traitement de toutes les douleurs neuropathiques périphériques. L'autorité suisse de contrôle des médicaments donne ainsi son feu vert à une large application de ce traitement dont profiteront des dizaines de milliers de patients.

Cette nouvelle indication est d'une importance capitale pour les médecins et leurs patients : elle fait profiter de Lyrica® (prégabaline) les patients qui, auparavant, ne pouvaient bénéficier de cette thérapie s'ils souffraient d'une neuropathie périphérique autre que la polyneuropathie diabétique ou la névralgie postherpétique. De plus, les coûts de traitement de toutes les névralgies périphériques sont maintenant pris en charge par les caisses.

Tous les textes publiés sous la rubrique Pharmanews sont des affirmations émanant de l'industrie

Impressum

Comité de rédaction : Pr A. Borgeat, Zurich ; Pr U.W. Buettner, Aarau ; Dr M. Felder, PD, Zurich ; Pr P. Keel, Bâle ; Pr S. Palla, médecine dentaire, Zurich ; rédactrice responsable : Dr N. Leyser, IMK Institut pour la médecine et la communication SA, Bâle

Les noms de marque peuvent être protégés par le droit des marques, même si l'indication correspondante devait faire défaut. Aucune garantie n'est donnée en ce qui concerne les indications relatives à la posologie et à l'administration de médicaments.

Publication en collaboration avec la Société suisse pour l'étude de la douleur. Editeur : Dr Christian Jäggi, IMK, Bâle ; Edition : IMK Institut pour la médecine et la communication SA, Münsterberg 1, 4001 Bâle ; tél. : 061/271 35 51 ; fax : 061/271 33 38 ; e-mail : dolor@imk.ch ; www.dolor.ch

Parution trimestrielle
ISSN 1583-0819 © IMK

Avec l'aimable soutien de



Le sponsor n'exerce aucune influence sur le contenu de la publication. Il peut faire paraître de brefs communiqués sous la rubrique Pharmanews.