

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens dans la prise en charge des affections rhumatismales

André Kahan

Université Paris 5, Service de Rhumatologie A, Hôpital Cochin AP-HP, Paris, France

Abstract

Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Management of Rheumatic Disorders

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have become one of the most commonly used drug classes. However, the gastrointestinal adverse effects, including ulcers, perforation and bleeding, constitute a major problem, although the risk of their occurrence appears to vary according to the different classical NSAIDs used.

These drugs inhibit the key enzyme in prostaglandin biosynthesis, cyclo-oxygenase or COX. COX exists in 2 isomeric forms, COX-1 and COX-2, which are inhibited to different extents by the classical NSAIDs. COX-1 leads, for example, to the production of prostaglandins that are cytoprotective for the gastric mucosa. COX-2 is inducible in a number of cells by pro-inflammatory stimuli. The selective COX concept predicts that inhibition of COX-1 may result in gastrointestinal adverse effects, whereas inhibition of COX-2 may underlie the anti-inflammatory actions of NSAIDs.

These observations have led to the development of new drugs with high inhibitory potency for COX-2 and low potency for COX-1. These selective COX-2 inhibitors appear to be promising in animal models and endoscopic studies in humans.

If large clinical and epidemiological studies confirm that (i) selective COX-2 inhibitors are as effective as classical NSAIDs, (ii) the frequency of severe gastrointestinal complications is considerably reduced with these new drugs, and (iii) no unexpected complications of selective COX-2 inhibition are detected, then selective COX-2 inhibitors will prove to be a significant advance in the treatment of patients with rheumatic diseases.

Résumé

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) sont des médicaments très souvent prescrits, mais dont l'utilisation reste limitée en raison de leur toxicité digestive, comprenant en particulier les ulcères et leurs complications, perforations et hémorragies. La tolérance digestive des différents AINS paraît variable.

Les AINS inhibent à des degrés divers les deux formes isomériques de la cyclo-oxygénase (COX). La COX-1 entraîne, par exemple, la synthèse de prostaglandines qui sont cytoprotectrices sur la muqueuse gastrique. La

COX-2 est inductible dans différents types cellulaires par des stimuli pro-inflammatoires. Des inhibiteurs sélectifs de COX-2 ont été développés, en espérant conserver l'action anti-inflammatoire fondée sur l'inhibition de la COX-2 et diminuer la toxicité digestive grâce à l'absence d'inhibition de la COX-1. Les résultats des études animales et des premières études en particulier endoscopiques chez l'homme paraissent prometteurs. Ces inhibiteurs sélectifs de COX-2 pourraient représenter une avancée thérapeutique importante, s'ils confirment leur efficacité, tout en démontrant, dans de grandes études cliniques et épidémiologiques, la réduction de fréquence des complications digestives graves et l'absence d'effets indésirables inattendus.

1. Place actuelle des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) dans la stratégie thérapeutique

Les AINS représentent un élément essentiel du traitement symptomatique de tous les rhumatismes inflammatoires. Dans la polyarthrite rhumatoïde, par exemple, ils sont utilisés par une majorité de patients en tant que traitement symptomatique d'action rapide. Leur efficacité est cependant insuffisante pour faire disparaître les synovites et ils ne préviennent pas la destruction articulaire, ce qui rend souvent nécessaire leur association aux corticostéroïdes et aux "traitements de fond". L'utilisation des AINS est également fréquente dans l'arthrose, en association aux antalgiques et aux traitements symptomatiques d'action lente. De plus, certains de ces médicaments sont souvent utilisés à doses faibles, comme antalgiques. Dans tous les cas, leur tolérance peut poser des problèmes, parfois graves, en particulier dans certaines populations de patients dits "à risque".

2. Limite des AINS classiques

Les limites de l'utilisation des AINS proviennent de leur efficacité mais surtout de leur tolérance. La toxicité digestive des AINS représente leur problème majeur.^[1-7] Les AINS classiques utilisés jusqu'à présent entraînent des effets indésirables digestifs relativement fréquents, à type de douleurs épigastriques et nausées surtout, parfois gênants, pouvant entraîner l'arrêt du traitement. Cependant, ces effets indésirables cliniques ne sont pas bien corrélés au développement des ulcères et à leurs complications graves. Il apparaît ainsi important de

différencier les effets indésirables cliniques dits bénins, les ulcères détectés par endoscopie systématique, et les complications cliniques les plus graves constituées par les ulcères, perforations et hémorragies digestives.

La prévalence endoscopique des ulcères digestifs est d'environ 20% chez les patients prenant régulièrement des AINS.^[4] Les ulcères symptomatiques et leurs complications majeures, perforations et hémorragies digestives, pouvant potentiellement mettre en jeu la vie des malades, sont observés chez 2 à 4% des patients qui prennent des AINS pendant 1 an.

La fréquence des hospitalisations pour des complications gastro-intestinales est de 1,2 pour 100 patients/années dans la polyarthrite rhumatoïde et de 0,4 pour 100 patients/années dans l'arthrose. Le risque de mort due à ces complications digestives est de 0,13 pour 100 patients/années dans la polyarthrite rhumatoïde et de 0,04 pour 100 patients/années dans l'arthrose. On estime, par exemple, que les complications gastro-intestinales des AINS classiques entraînent 107 000 hospitalisations et 16 500 morts par an aux Etats-Unis, 12 000 ulcères, perforations, ou hémorragies digestives et 1200 morts par an en Grande-Bretagne.^[1,5]

Parmi les facteurs de risque les plus importants pour la toxicité digestive des AINS il faut souligner l'âge élevé, l'utilisation concomitante de corticostéroïdes, les antécédents d'ulcères ou de saignements digestifs lors d'une prise préalable d'AINS, et la dose élevée d'AINS.

Des données préliminaires suggèrent que les érosions superficielles prédisposent aux ulcérations ultérieures. De plus, la relation entre les AINS

et *Helicobacter pylori* paraît complexe, ce qui pourrait également avoir des conséquences dans l'évaluation de la toxicité digestive des anciennes et nouvelles molécules.^[8]

3. Avancées dans le développement des nouveaux AINS

Les AINS peuvent entraîner une toxicité digestive par différents mécanismes dont l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX) paraît essentielle ; ils entraînent une diminution de la synthèse des prostaglandines et ainsi une inhibition des mécanismes protecteurs digestifs qui en dépendent.

Une des avancées fondamentales dans notre compréhension du mécanisme d'action et des effets indésirables des AINS est la découverte de deux isoformes de la cyclo-oxygénase, COX-1 et COX-2.^[9] La COX-1 possède en particulier des fonctions physiologiques : son activation aboutit par exemple à la production de prostacycline avec ses actions anti-thrombotiques et cytoprotectrices sur la muqueuse gastrique. La COX-2 est inducible dans différents types cellulaires par des stimuli pro-inflammatoires.^[9-11]

Le concept séparant les actions anti-inflammatoires des AINS par l'intermédiaire de la COX-2, des effets indésirables en particulier gastriques, liés à l'inhibition de la COX-1, apparaît ainsi en première approche très séduisant.

Certains inhibiteurs préférentiels de la COX-2 ont été découverts par hasard. Les molécules les plus récentes ont été spécifiquement sélectionnées sur leur capacité à inhiber la COX-2 sans inhiber la COX-1, dans des tests *in vitro* ou *ex vivo*. Le paramètre habituellement utilisé pour définir leur sélectivité est le rapport d'inhibition COX-2/COX-1, utilisant les concentrations de ces molécules inhibant 50% de chacune des activités enzymatiques. Cependant, il existe de grandes variations entre les différents tests ; actuellement, le modèle privilégié est celui utilisant le modèle "ex vivo sur sang total".^[12,13]

C'est sur ces bases que des classifications des AINS classiques et des nouvelles molécules en cours de développement ont été effectuées.^[14] On

peut ainsi définir différentes classes d'inhibiteurs des COX :

- des inhibiteurs sélectifs de la COX-1 (par exemple l'aspirine à faibles doses)
- des inhibiteurs non-sélectifs
- des inhibiteurs préférentiels de la COX-2 (par exemple méloxicam)
- des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (comme célécoxib ou rofécoxib).

4. Risques liés à la toxicité digestive des AINS : Importance des différences entre les AINS

Les AINS classiques paraissent avoir une efficacité clinique similaire sur les phénomènes inflammatoires lorsque les posologies appropriées sont utilisées. Cependant, les AINS ne paraissent pas égaux entre eux en raison des différences dans la fréquence des effets indésirables, en particulier digestifs.

Les AINS classiques et les nouvelles molécules peuvent être classés en fonction de la fréquence des effets indésirables digestifs qu'ils entraînent. Cependant, les résultats de plusieurs études ne sont pas tous concordants ;^[15-18] ceci pourrait être expliqué par différents éléments : le critère retenu (effets indésirables bénins ou complications sévères, index composite de toxicité), études épidémiologiques ou cliniques contrôlées, populations pathologiques étudiées, type de molécules, posologies, durée d'exposition notamment. Ainsi l'ibuprofène est-il souvent utilisé à doses faibles antalgiques et non-anti-inflammatoires, ce qui pourrait expliquer la fréquence relativement réduite de ses effets indésirables digestifs.^[15]

Un exemple d'une telle classification, utilisant un index de toxicité gastro-intestinale, a montré les résultats suivants par ordre croissant de toxicité : ibuprofène (1,13), diclofénac (1,81), naproxène (1,91), piroxicam (2,03), indométacine (2,39), kétoprofène (2,65).^[7] Une autre étude,^[15] prenant comme critère les hémorragies digestives et les perforations, a abouti à une classification, par ordre de risque relatif croissant, légèrement différente : ibuprofène (2,9), naproxène (3,1), diclofénac

Tableau I. Comparaison entre la toxicité gastro-intestinale de certains anti-inflammatoires non-stéroïdiens et leur rapport d'inhibition COX-2/COX-1

Molécule	Toxicité GI ^a (rang moyen)	COX-2/COX-1 ^b (cellules intactes)
Ibuprofène	1,0	15
Diclofénac	2,3	0,7
Naproxène	7,0	0,6
Indométacine	8,0	60
Piroxicam	9,0	250

a D'après Henry et al.^[6]

b D'après Vane & Botting.^[19]

COX = cyclo-oxygénase ; **GI** = gastro-intestinale.

(3,9), kétoprofène (5,4), indométacine (6,3), piroxicam (18).

Les classifications des AINS établies sur les rapports d'inhibition COX-2/COX-1 ont été comparées à celles évaluant la toxicité digestive de ces molécules. Pour certains, il existerait un parallélisme entre la sélectivité de ces molécules envers COX-2 par rapport à COX-1, et la diminution de la fréquence des effets indésirables digestifs.^[19] Cependant, d'autres études^[6] rapportent une relation plus complexe faisant intervenir d'autres paramètres (tableau I).

Ces différences pourraient être dues à différentes variables, par exemple les posologies utilisées, les pharmacocinétiques des différentes molécules, la date et la durée d'exposition. Il faut également tenir compte de la fourchette de concentration sérique permettant d'obtenir un effet thérapeutique dans une population pathologique : pour certaines molécules, malgré un rapport d'inhibition COX-2/COX-1 apparemment favorable, les concentrations nécessaires pour obtenir un effet anti-inflammatoire peuvent également inhiber la COX-1.

La COX-1 est la forme isomérique prédominante dans le tissu gastro-intestinal normal, suggérant que les inhibiteurs sélectifs de COX-2 pourraient épargner la synthèse des prostaglandines gastro-intestinales. Cependant, la physiopathologie pourrait s'avérer plus complexe et une possible action, partiellement délétère, des inhibiteurs sélectifs de COX-2 a été évoquée. Des données préliminaires suggèrent une induction de

COX-2 lors de l'inflammation gastro-intestinale, incluant la gastrite associée à l'infection par *Helicobacter pylori* et en bordure des ulcères existants.^[20] Les AINS peuvent également provoquer de petits ulcères intestinaux où l'implication d'une infection secondaire fait évoquer la possibilité d'une induction de COX-2. Ces inductions de COX-2 pourraient s'avérer importantes dans la tolérance des inhibiteurs sélectifs de COX-2.

Moins préoccupante que les effets indésirables digestifs, la toxicité rénale des AINS constitue cependant un problème important. L'hypothèse d'une possible réduction de la toxicité rénale des nouveaux AINS sélectifs pour la COX-2 semble cependant moins probable en raison de la distribution tissulaire de la COX-2.^[21]

En plus des effets classiques des AINS, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 pourraient avoir d'autres indications, actuellement en cours d'évaluation, par exemple dans la prévention du cancer colique,^[22] ce qui pourrait encore améliorer leur rapport bénéfice/risque.

5. Conclusion

L'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de COX-2 s'appuie sur une hypothèse séduisante. Le traitement de l'inflammation nécessite l'utilisation de posologies d'AINS qui inhibent effectivement la COX-2. A ces doses anti-inflammatoires, l'inhibition de la COX-1 est variable suivant les différentes molécules utilisées. Si l'hypothèse d'un parallélisme entre le niveau d'inhibition de la COX-1 et les lésions digestives est exacte, une diminution de la toxicité digestive des anciens et nouveaux AINS en fonction de leur sélectivité relative d'inhibition COX-2/COX-1 est attendue. Les méthodes successives ont permis une classification des différents AINS en ce qui concerne l'inhibition relative COX-2/COX-1. Cependant, seules les études épidémiologiques et les grandes études cliniques contrôlées peuvent permettre de répondre à la question fondamentale de la diminution espérée des effets indésirables digestifs graves.

Références

1. Fries JF, Williams CA, Bloch DA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk factor models. *Am J Med* 1991; 91: 213-22
2. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 1991; 114: 257-63
3. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787-96
4. Lanza FL. Gastrointestinal toxicity of newer NSAIDs. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1318-23
5. Hawkey CJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and ulcers. *BMJ* 1990; 300: 278-84
6. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 1563-6
7. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, et al. Gastrointestinal tract complications of non-steroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1530-6
8. Cullen DJE, Hawkey GM, Greenwood DC, et al. Peptic ulcer bleeding in the elderly: relative roles of *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1997; 41: 459-62
9. Xie WL, Chipman JG, Robertson DL, et al. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 2692-6
10. Sano H, Hla T, Maier JA, et al. *In vivo* cyclooxygenase expression in synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis and rats with adjuvant and streptococcal cell wall arthritis. *J Clin Invest* 1992; 89: 97-108
11. Crofford LJ, Wilder RL, Ristimaki AP, et al. Cyclooxygenase-1 and -2 expression in rheumatoid synovial tissues: effects of interleukin-1 β , phorbol ester and corticosteroids. *J Clin Invest* 1994; 93: 1095-101
12. Brideau C, Kargman S, Liu S, et al. A human whole blood assay for clinical evaluation of biochemical efficacy of cyclooxygenase inhibitors. *Inflamm Res* 1996; 45: 68-74
13. Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 104: 413-21
14. Fröllich JC. A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18: 30-4
15. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of gastro-intestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 769-72
16. Henry D, Dobson A, Turner C. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 1993; 105: 1078-88
17. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075-8
18. MacDonald TM, Morant SV, Robinson GC, et al. Association of upper gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *BMJ* 1997; 315: 1333-7
19. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1996; 102: 9-21
20. Mizuno H, Sakamoto C, Matsuda K, et al. Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology* 1997; 112: 387-97
21. Komhoff M, Grone HJ, Klein T, et al. Localization of cyclooxygenase -1 and -2 in adult and fetal human kidney: implication for renal function. *Am J Physiol* 1997; 272 (4 Pt 2): F460-8
22. Kawamori T, Rao CV, Seibert K, et al. Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer Res* 1998; 58: 409-12

Correspondance et offprints : Pr André Kahan, Hôpital Cochin, Service de Rhumatologie A, 27 rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.