

Avertissement : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 9 août 2017

Hôpital cantonal de Genève

Place des COX2 sélectifs chez un patient à risque cardiovasculaire et gastrointestinal

Prof. J. Desmeules

L'étude du jour c'est « Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial, Prof Francis K L Chan, Lancet, Volume 389, No. 10087, p2375–2382, 17 June 2017 ».

Les AINS classiques ne sont pas spécifiques et exercent des effets anti-COX1 et anti-COX2 (néanmoins, l'aspirine à faible dose a essentiellement un effet anti-COX1). L'inhibition de la COX2 permet la diminution de l'expression des médiateurs de l'inflammation, néanmoins, l'effet associé anti-COX1 est responsable de nombreux effets secondaires, notamment :

- Plaquettaire : la diminution de thromboxane-A2 plaquettaire, produite par la COX1 augmente le temps de saignement par diminution de l'effet pro-thrombotique. Ce phénomène peut néanmoins être l'effet recherché.
- Digestif : le risque d'ulcères gastro-duodénaux est nettement majoré.
- Allergique : l'inhibition de la cyclo-oxygénase favorise la voie de la lipo-oxygénase, responsable de la production de Leucotriènes, en cause dans le phénomène d'allergie.
- Rénaux : l'inhibition de la COX1 peut provoquer hypertension artérielle et rétention hydro-sodée jusqu'à l'insuffisance rénale aiguë, par la diminution des prostaglandines ayant un rôle dans les fonctions rénales.

Les nouveaux AINS COX2 sélectifs n'agissent que sur l'excès de médiateur inflammatoire. Il existe cependant des effets secondaires, notamment au niveau de l'endothélium, qui produit la prostacycline (prostaglandine I₂) par l'intermédiaire de la COX2, cette PGI₂ a des effets anti-agrégant, et sa diminution liée à l'anti-COX2 a donc des effets pro-thrombotique.

L'étude du jour compare chez des patients âgés (>70 ans), à très haut risque, sous Aspirine, et ayant déjà eu des complications digestives, le Celecoxib versus le Naproxen avec un IPP (inhibiteur de la pompe à protons) dans les 2 groupes...pendant 18 mois.

L'outcome 1^{aire} c'est une hématomèse, un maelena ou une chute de l'hémoglobine... L'outcome secondaire c'est la survenue d'un événement cardiovasculaire...car on comme on l'a vu ...les COX2 spécifiques sont associés à un effet pro-thrombotique susceptible d'aggraver des patients cardiovasculaires à risque.

Le résultat de l'étude c'est que le Celecoxib (Celebrex®) diminue de 50% la survenue d'évènements digestifs aigus par rapport au Naproxen, sans augmentation des évènements cardiovasculaires.

La conclusion c'est donc que chez des patients à très haut risque, sous Aspirine, on peut donner du Celecoxib...

Mais il y a un bémol...

D'abord...le Naproxen n'est pas le plus inoffensif des AINS...l'Ibuprofen est moins agressif vis-à-vis de la muqueuse digestive...on aurait pu comparer Celecoxib, à Ibuprofen...et l'avantage du 1^{er} sur le second aurait pu être moins nette...

Ensuite on ne mesure pas l'efficacité antalgique des 2 molécules...et les COX2 sélectifs sont réputés pour être plutôt moins efficace, que les AINS classiques...

Finalement, plus on est COX2 sélectif, plus on est « thrombotique », et moins on est COX2 sélectif plus on est « toxique sur le tube digestif ».

On retiendra aussi que plus les doses sont élevées plus les complications augmentent...si on reste en dessous de 1200 mg/j d'Ibuprofen, de 100 mg de Diclofenac ...il y a peu de risques...

Retenons aussi que les AINS sélectif ou non peuvent bloquer l'effet antiagrégant de l'Aspirine et qu'il importe de donner l'Aspirine 2 heures avant...

Actuellement il ne reste plus que le Celebrex® et l'Arcoxia® comme COX2 sélectifs...

On retiendra donc que les Cox2 sélectifs c'est OK lorsqu'il y a un risque de saignement...

Que c'est moyen...lorsqu'il y a une maladie rénale et/ou une HTA

Que c'est déconseillé lors de maladie cardiovasculaire connue

...et surtout que les AINS c'est encore mieux de ne pas les prescrire...



(la médecine est un art difficile...)

Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
transmis par le laboratoire MGD

ericbdh@bluewin.ch
colloque@labomgd.ch