

# De la prescription actuelle des AINS à celle de demain : les inhibiteurs spécifiques de la cyclooxygénase de type 2

● P. Bertin, P. Vergne\*

## P o i n t s f o r t s

- La découverte de deux isoformes de la cyclooxygénase, la COX-1 et la COX-2, permet de mieux comprendre les relations entre l'efficacité et les effets indésirables des AINS.
- Les inhibiteurs spécifiques COX-2 doivent répondre à la définition suivante : absence d'inhibition de la COX-1 aux doses thérapeutiques des plus faibles aux plus élevées (tests sur sang total ex vivo).
- Les études cliniques publiées à ce jour concernant deux inhibiteurs spécifiques COX-2 en phase de précommercialisation montrent que :
  - l'efficacité de ces produits semble comparable à celle des AINS classiques au cours de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde ;
  - ces médicaments exposent à un risque nettement moindre d'ulcère gastro-duodéal que les AINS classiques.Ces études ne renseignent pas sur les risques graves digestifs (hémorragie, perforation) et sur la tolérance non digestive de ces produits.
- Les inhibiteurs spécifiques COX-2 semblent représenter une très intéressante avancée thérapeutique dont la réalité sera affirmée ou infirmée par leur proche commercialisation.

**Mots-clés :** Anti-inflammatoires non stéroïdiens - Cyclooxygénases 1 et 2 - Inhibiteurs spécifiques de COX-2.

**B**ien que les phénomènes inflammatoires soient multifactoriels, le rôle primordial des prostaglandines pro-inflammatoires ( PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, etc.) dans la genèse de l'inflammation, de la douleur et de la fièvre reste incontesté. C'est pourquoi les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), médicaments dont un des modes d'action préférentiels est l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, sont largement utilisés pour lutter contre l'inflammation et la douleur. Afin d'optimiser leur prescription en pratique médicale quotidienne, il est nécessaire de mieux connaître leur niveau

d'action sur la cascade biochimique de l'inflammation : leurs effets respectifs sur les deux isoformes COX-1 et COX-2 de la cyclooxygénase (1, 2) conditionnent leurs effets anti-inflammatoires attendus et leurs effets indésirables ; quelques notions simples de pharmacologie sont indispensables à la prescription ; des recommandations légales encadrent cette prescription.

Enfin, les données actuelles de la recherche concernant les anti-inflammatoires suggèrent une fort probable amélioration thérapeutique en ce domaine, mais il faudra attendre l'épreuve du temps et de l'expérience clinique pour savoir si les espoirs actuels se transformeront en réelle avancée thérapeutique.

\* Service de rhumatologie et de thérapeutique, CHU Dupuytren, Limoges.

## LA CASCADE DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE ET LE NIVEAU D'ACTION DES AINS

Les AINS ont une action principale, qui fait d'ailleurs leur spécificité : l'inhibition d'une famille enzymatique nommée "cyclooxygénase" (figure 1). À titre de comparaison, les glucocorticoïdes, médicaments ayant un fort pouvoir anti-inflammatoire, agissent en amont en inhibant la phospholipase A2, mais peuvent aussi inhiber le complexe "cyclooxygénase".

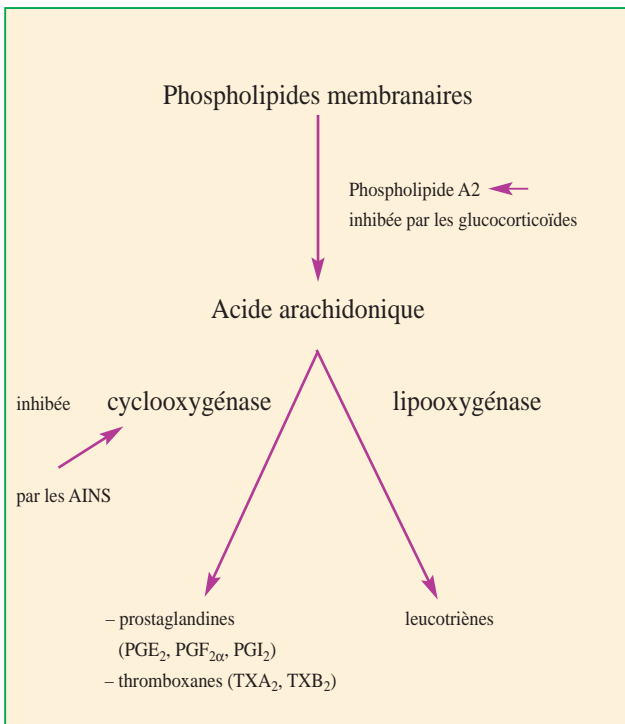


Figure 1. Mode d'action des AINS.

Sous le terme habituellement utilisé de cyclooxygénase se cache en réalité un complexe enzymatique qui se nomme prostaglandine H2 synthétase (PGHS), fait de l'action successive d'une cyclooxygénase (COX) et d'une peroxydase (POX) (3). Après ces deux étapes enzymatiques interviennent, grâce à des enzymes spécifiques de certaines cellules, les synthèses de différentes prostaglandines et thromboxanes (figure 2).

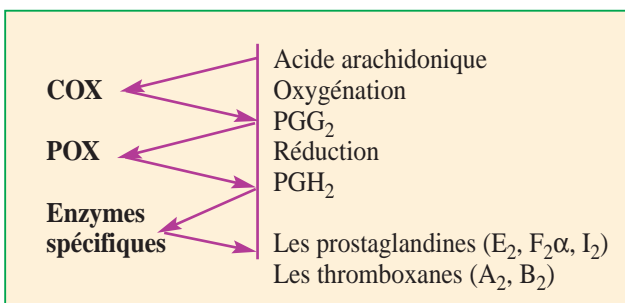


Figure 2. Étapes enzymatiques de la synthèse des prostaglandines et thromboxanes.

## LE RÔLE DES PROSTAGLANDINES ET L'INTÉRÊT DE LA DÉCOUVERTE RÉCENTE DES DEUX ISOFORMES COX-1 ET COX-2 DE LA CYCLOOXYGÉNASE

Très schématiquement, les prostaglandines sont responsables de l'homéostasie de certaines fonctions et sont par ailleurs, lors de situations pathologiques, sécrétées anormalement sous l'effet d'un stimulus pro-inflammatoire : elles génèrent alors la réaction inflammatoire.

Ainsi, physiologiquement, le thromboxane A2 (TXA<sub>2</sub>) régule l'agrégation plaquettaire, les prostaglandines I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) sécrétées par l'endothélium gastrique confèrent au mucus ses propriétés protectrices de la muqueuse gastrique, et l'action vasodilatatrice des prostaglandines E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) assure le maintien du flux sanguin rénal.

Ces propriétés physiologiques des prostaglandines sont issues de la voie de la cyclooxygénase de type 1 (COX-1), isoforme constitutionnelle et non inductible de la cyclooxygénase, s'exprimant dans l'ensemble de l'organisme à l'état physiologique.

À l'inverse, une stimulation pro-inflammatoire (traumatisme, cytokines...) conduit à la synthèse de PGE<sub>2</sub> et PGI<sub>2</sub> qui sont responsables d'une vasodilatation (générant rougeur et œdème), d'une sensibilisation des nocicepteurs à la bradykinine et à l'histamine (responsables de la douleur) et de la fièvre (en coaction avec les cytokines IL1 et IL6).

Cette surproduction de prostaglandines pro-inflammatoires est issue de la voie de la cyclooxygénase de type 2 (COX-2), isoforme inductible de la cyclooxygénase, ne s'exprimant qu'au sein du site inflammatoire (4).

L'aspect constitutionnel, non inductible et présent dans tous les tissus de l'isoforme COX-1 et l'aspect inductible, ne s'exprimant qu'au sein du site inflammatoire de COX-2, sont tirés d'une vision schématique du concept COX-1-COX-2. En effet, la COX-2 s'exprime physiologiquement dans le cerveau (5) et dans les follicules ovariens préovulatoires sans que son rôle précis soit actuellement connu. Néanmoins, cette vision schématique permet de mieux comprendre les applications pratiques potentielles de cette notion théorique.

Les AINS actuels inhibent à la fois la COX-2, produisant ainsi leurs effets bénéfiques (effet anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique), et la COX-1, générant ainsi une partie de leurs effets indésirables (pouvoir antiagrégant plaquettaire allongeant le temps de saignement ; rôle délétère sur la muqueuse gastrique : gastrite, ulcère gastro-duodénal, hémorragie digestive ; baisse du flux sanguin rénal : insuffisance rénale), qui limitent leur utilisation (figure 3).

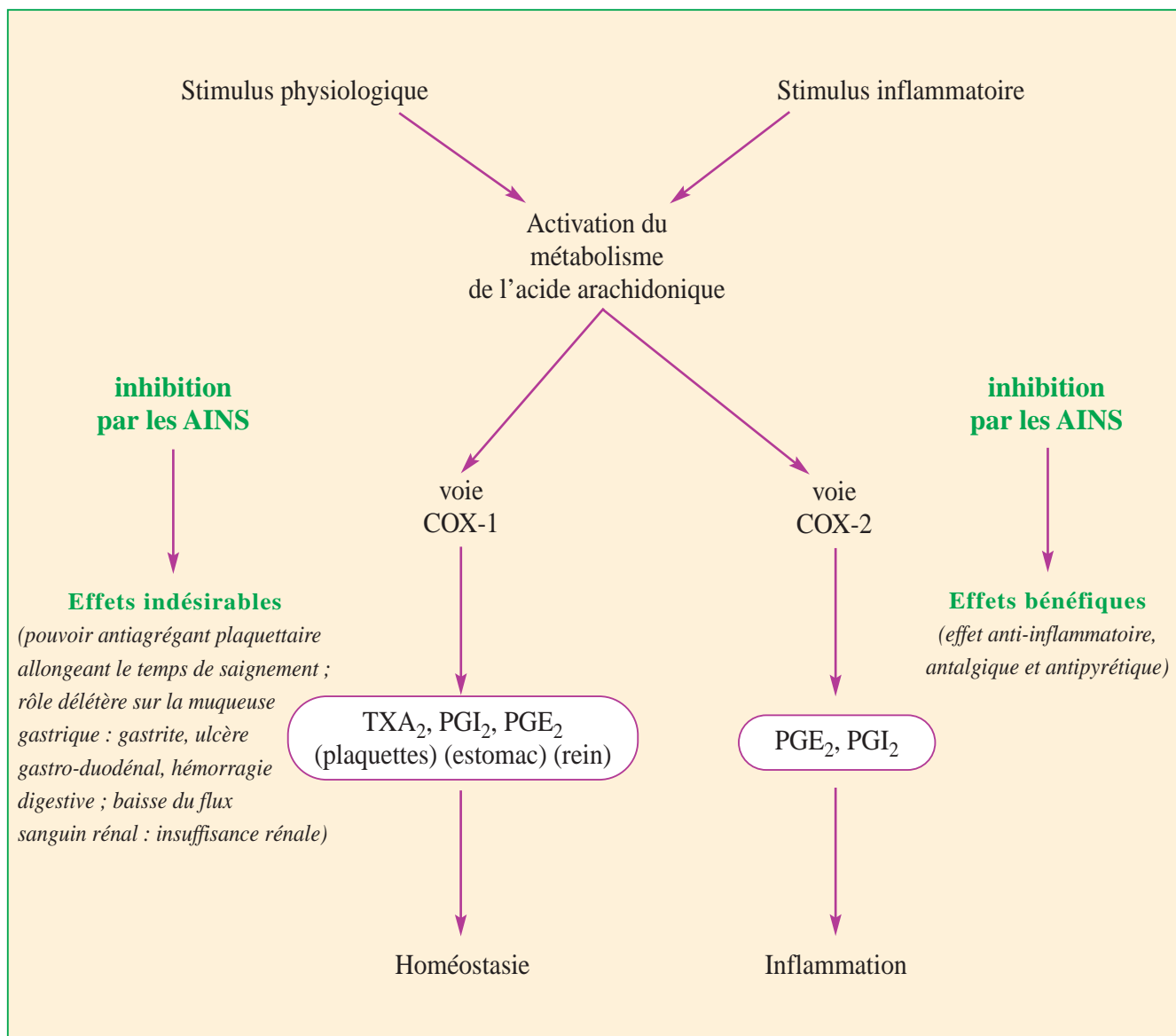


Figure 3. Effets de la cyclooxygénase 1 et de la cyclooxygénase 2.

**Le concept COX-1 et COX-2** schématisé ainsi permet de comprendre les espoirs mis dans l'inhibition sélective de la COX-2. Cette sélectivité peut se définir par le rapport COX-1/COX-2, égal au rapport IC 50 COX-1/IC 50 COX-2, l'IC 50 étant la concentration de l'AINS nécessaire pour inhiber 50 % de l'activité COX-1 ou COX-2 (6).

Pour un AINS donné, plus le rapport COX-1/COX-2 est élevé, plus cet AINS est préférentiellement actif sur COX-2 ; cela suggère donc, du fait des données sus-citées, qu'il est potentiellement moins responsable d'effets indésirables, notamment digestifs, qu'un autre AINS ayant un rapport COX-1/COX-2 inférieur. Ces considérations sont extrapolées des données in vitro et confirmées, dans certains cas, par les données cliniques.

Néanmoins, ces données récentes méritent d'être confirmées par des études ultérieures, portant, entre autres, sur des médicaments actuellement en phase de développement et dont la sélectivité sur la COX-2 est nettement supérieure à celle des AINS actuellement commercialisés.

Malheureusement, la valeur du rapport COX-1/COX-2 varie selon le modèle in vitro utilisé et les conditions expérimentales choisies (3). C'est pourquoi il semble préférable d'évaluer la sélectivité enzymatique à partir du sang total humain en dosant la production de thromboxane B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) pendant la coagulation et la synthèse de PGE<sub>2</sub> induite par le LPS : le taux de TXB<sub>2</sub> reflète l'activité COX-1 plaquettaire et celui de PGE<sub>2</sub> celle de la COX-2 monocyttaire.

Les **glucocorticoïdes** inhibent, outre la phospholipase A2, la production de cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2), mais pas celle de type 1 (COX-1). Cette notion est intéressante et doit être mise en parallèle à l'expérience clinique de la prescription de glucocorticoïdes, qui consacre leur moindre toxicité pour la muqueuse digestive, en comparaison aux AINS.

## QUELQUES DONNÉES SIMPLES DE PHARMACOLOGIE EXPLIQUANT CERTAINES RÈGLES ESSENTIELLES DE PRESCRIPTION DES AINS

Ces données sont celles des AINS actuels, mais elles ne varieront pas ou peu pour les AINS de demain spécifiques de la COX-2.

**L'absorption digestive des AINS** (qui sont des acides faibles) est excellente, ce qui leur confère une bonne biodisponibilité par voie orale et limite considérablement l'intérêt des formes parentérales.

**La liaison protéique est très forte**, souvent supérieure à 99 %. Les AINS sont ainsi capables de déplacer d'autres médicaments de leurs sites de fixation protéique lorsqu'ils sont coprescrits. Ce déplacement protéique conduit à une plus grande fraction libre (partie active du médicament) de la molécule déplacée. Le type même de cette interaction médicamenteuse est le déplacement des anticoagulants oraux (antivitamines K), générant un risque d'hémorragie : l'association AINS-antivitamine K est donc contre-indiquée. Il en est de même avec les antidiabétiques oraux de type sulfamides.

**Le métabolisme des AINS** est généralement hépatique et l'élimination rénale, ce qui conduit à une extrême prudence chez le sujet âgé, sujet dont les fonctions hépatiques et rénales sont souvent perturbées.

**La demi-vie plasmatique des AINS** conditionne leur rythme d'administration :

- un AINS à demi-vie longue (supérieure à 24 heures) est pris une seule fois par jour,
- un AINS à demi-vie courte (2 à 6 heures) est administré en trois prises quotidiennes,
- un AINS à demi-vie intermédiaire (12 à 18 heures) est donné en une ou deux prises quotidiennes.

## RÈGLES ÉLÉMENTAIRES DE PRESCRIPTION DES AINS

Les règles énoncées ci-dessous sont celles à respecter actuellement pour prescrire un AINS. Elles seront valables pour les AINS de demain, même s'ils sont inhibiteurs spécifiques de COX-2.

Les AINS, puissants anti-inflammatoires et antalgiques, sont prescrits dans toutes les conditions cliniques nécessitant de lutter contre l'inflammation ou contre la douleur.

Il faut savoir que si cette classe thérapeutique est l'une des plus prescrites au monde, elle est aussi, malheureusement, celle qui génère le plus d'effets indésirables, dont certains peuvent être graves. Aussi, avant de prescrire un AINS, il convient de s'assurer de l'absence de contre-indication et d'interaction médicamenteuse potentielle, et il est nécessaire de respecter rigoureusement les recommandations d'utilisation (**tableau I**) que représentent les références médicales opposables.

**Tableau I. Références médicales opposables des AINS.**

- ✓ Il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement par un AINS lors des rémissions complètes des rhumatismes inflammatoires chroniques et en dehors des périodes douloureuses dans les rhumatismes dégénératifs.
- ✓ Il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement par un AINS au-delà d'une période d'une à deux semaines et sans une réévaluation clinique dans les lombalgies aiguës et/ou lombosciatiques aiguës et dans les rhumatismes abarticulaires en poussée.
- ✓ Il n'y a pas lieu d'associer un antiulcéreux (misoprostol ou oméprazole) au traitement par un AINS, sauf chez les sujets à risque digestif, pour lesquels cette association constitue l'une des précautions possibles.
- ✓ Il n'y a pas lieu, cela étant dangereux, de prescrire un AINS à partir du 6<sup>e</sup> mois de la grossesse, sauf indications obstétricales précises.
- ✓ Il n'y a pas lieu de prescrire un AINS à des doses supérieures aux doses recommandées.
- ✓ Il n'y a pas lieu de prescrire un AINS par voie intramusculaire au-delà des tout premiers jours de traitement, la voie orale prenant le relais (la voie parentérale ne diminue pas le risque digestif, comporte des risques spécifiques et n'est pas plus efficace au-delà de ce délai).
- ✓ Il n'y a pas lieu d'associer un AINS par voie générale à l'aspirine prise à des doses supérieures à 500 mg/jour ou de l'associer à un autre AINS, même à doses antalgiques.
- ✓ Il n'y a pas lieu, cela étant généralement déconseillé en raison du risque hémorragique, de prescrire un AINS chez un patient sous antivitamine K, ou sous héparine ou ticlopidine.
- ✓ Il n'y a pas lieu, particulièrement chez le sujet âgé, en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë, de prescrire un AINS chez un patient recevant un traitement conjoint IEC-diurétiques, sans prendre les précautions nécessaires.
- ✓ Il n'y a pas lieu d'associer un traitement AINS à la corticothérapie, sauf dans certaines maladies inflammatoires systémiques évolutives (cas résistants de polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, angéites nécrosantes).

## PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES ANTI-INFLAMMATOIRES : L'INHIBITION SPÉCIFIQUE DE LA COX-2

### Comment classer les inhibiteurs de COX-2 ?

Comme il est mentionné ci-dessus, l'action préférentielle d'un AINS sur l'une ou l'autre des deux isoformes de la cyclooxygénase est appréciée par le ratio d'activité COX-1/COX-2. Si au début du concept les rapports d'activité in vitro étaient utilisés pour comparer les AINS entre eux, il est préférable actuellement de se fier à la sélectivité étudiée sur sang total ex vivo. Avec cette technique, trois situations sont envisageables (7) :

□ L'AINS, aux doses thérapeutiques utilisées (des plus faibles aux plus élevées), inhibe l'activité COX-1 : c'est le cas de tous les AINS dont nous disposons actuellement, à l'exception du meloxicam et du nimésulide.

□ L'AINS, aux doses thérapeutiques les plus faibles, n'affecte pas COX-1 et n'inhibe que COX-2 ; aux doses thérapeutiques les plus élevées, cet AINS inhibe partiellement COX-1. Ces AINS peuvent être définis comme inhibiteurs préférentiels de COX-2 mais non pas comme inhibiteurs spécifiques : c'est le cas du meloxicam et du nimésulide.

□ L'AINS, aux doses thérapeutiques utilisées (des plus faibles aux plus élevées), n'inhibe pas COX-1, ne modifiant donc ni la production de TXB<sub>2</sub> sérique, ni l'agrégation plaquettaire, ni le temps de saignement. Ces AINS peuvent être définis comme inhibiteurs spécifiques de COX-2 : c'est le cas des molécules en cours de développement, dont les plus avancées sont le célécoxib (SC-58635) et le rofécoxib (MK-0966). Le célécoxib vient d'être agréé par la FDA (31 décembre 1998) et commercialisé aux États-Unis. Sa demande d'AMM européenne a été déposée à l'automne 1998, laissant penser à sa commercialisation en France en 2000.

Cette inhibition spécifique de COX-2 va donc probablement être à la disposition du clinicien prescripteur très prochainement. Les questions posées sont de savoir si les AINS inhibiteurs spécifiques de COX-2 seront aussi efficaces que les AINS actuels, et surtout s'ils seront mieux tolérés (c'est bien là le point essentiel).

### Efficacité clinique des inhibiteurs spécifiques de COX-2

Nous ne disposons pas d'études importantes jusqu'aux publications récentes faites lors du dernier congrès américain de rhumatologie concernant le célécoxib et le rofécoxib.

– Le célécoxib a été comparé au naproxène et au placebo au cours d'une étude randomisée et contrôlée en double insu portant sur la gonarthrose (8). Un peu plus de mille patients ont été traités pendant douze semaines. Sur tous les paramètres cliniques d'efficacité, le célécoxib à la dose de 50 mg deux fois par jour est supérieur au placebo, mais ne correspond pas

à la dose de meilleure efficacité. C'est en effet à 100 mg deux fois par jour et à 200 mg deux fois par jour que le célécoxib fait bien sûr mieux que le placebo, mais surtout est aussi efficace que 500 mg deux fois par jour de naproxène.

– Une autre étude portant sur 1 149 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde traités douze semaines (9) confirme que le célécoxib (à 200, 400 et 800 mg/j) est aussi efficace que le naproxène (à 1 000 mg/j) dans cette autre indication.

– L'efficacité du rofécoxib a été testée versus le diclofénac (10). Une étude randomisée, contrôlée, en double insu, portant sur 784 patients souffrant d'une arthrose de hanche ou du genou traités pendant vingt-six semaines, montre que le rofécoxib (à 12,5 et 25 mg par jour) est aussi efficace cliniquement que le diclofénac (à 150 mg par jour).

Ces études confirment donc l'efficacité thérapeutique des inhibiteurs spécifiques de COX-2 susnommés dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde, deux situations cliniques bien définies.

L'action purement analgésique des inhibiteurs spécifiques de COX-2 est plus difficile à affirmer (4) : il semble en effet, d'après les études de phase II, que lorsque le modèle de douleur étudié est un modèle de douleur inflammatoire, ces médicaments sont aussi efficaces que les AINS classiques. Par contre, dans certains modèles de douleur aiguë d'origine chimique ou sur le modèle de l'extraction dentaire, les inhibiteurs spécifiques de COX-2 pourraient être moins efficaces que les AINS classiques. Des précisions ultérieures seront donc nécessaires dans ce domaine : la meilleure tolérance digestive des inhibiteurs spécifiques de COX-2 s'accompagnerait-elle d'une réduction de leur effet antalgique ?

### La tolérance digestive des inhibiteurs spécifiques de COX-2

**Les études animales** publiées montrent clairement que les inhibiteurs spécifiques de COX-2 n'induisent pas de lésions digestives à des doses nettement supérieures aux doses anti-inflammatoires (11, 12).

**Chez l'homme**, des études récemment publiées confirment la bonne tolérance digestive de ces médicaments.

– L'étude de Geis (13), étude prospective randomisée, contrôlée, en double insu, porte sur 635 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde traités pendant vingt-quatre semaines, soit par célécoxib 200 mg deux fois par jour soit par diclofénac LP 75 mg deux fois par jour. Sur 430 endoscopies réalisées à la 24<sup>e</sup> semaine, on note que les ulcères gastro-duodénaux sont moins fréquents dans le groupe célécoxib que dans le groupe diclofénac (gastro-duodéal : 4 % versus 15 %, p < 0,001 ; gastrique : 2 % versus 11 %, p < 0,002 ; duodéal : 2 % versus 7 %, p < 0,003). Par ailleurs, les arrêts pour effets secondaires digestifs sont significativement moins nombreux sous célécoxib que sous diclofénac (6 % versus 16 %, p < 0,001).

– Une autre étude randomisée, prospective, contrôlée, en double insu, porte sur 1 149 patients atteints de polyarthrite

.../...

.../...

rhumatoïde traités pendant douze semaines par célécoxib (200, 400 ou 800 mg/j), naproxène (1 000 mg/j) ou placebo (9). Les patients ont eu une endoscopie digestive avant et après traitement. Dans le groupe placebo, les ulcères gastro-duodénaux ont une incidence de 4 %. Dans le groupe célécoxib, l'incidence est de 4 à 6 % selon la posologie, ceci n'étant pas différent du placebo. Par contre, dans le groupe naproxène, l'incidence est de 26 %, ce qui est très significativement différent du placebo et du célécoxib.

Ainsi, les espoirs de meilleure tolérance digestive des inhibiteurs spécifiques de COX-2 semblent se concrétiser. Il faut néanmoins rester très prudent, attendre de nouvelles études et suivre de près les données de pharmacovigilance qui nous seront rapportées après la commercialisation.

Par ailleurs, ces études montrent la réduction du risque d'ulcère gastro-duodéal mais ne nous apportent aucun renseignement sur le risque de complications digestives graves (saignement, perforation). C'est pourquoi lorsque nous prescrivons ces médicaments, il nous faudra rester prudents et toujours suivre les recommandations actuelles d'utilisation des AINS classiques.

### La tolérance non digestive des inhibiteurs spécifiques de COX-2

Tous les effets secondaires des AINS classiques, qui ne sont pas médiés par l'inhibition des prostaglandines (exemple : manifestations allergiques), seront probablement identiques pour les inhibiteurs spécifiques de COX-2.

Des espoirs sont permis pour une meilleure tolérance rénale et pulmonaire (asthme), mais aucun travail clinique ne permet de conclure (4) : nous manquons de données, notamment sur le risque de rétention hydrosodée et d'œdème.

## CONCLUSION

Les AINS restent l'une des classes thérapeutiques les plus prescrites du fait de leur grande efficacité sur la douleur et l'inflammation. Malheureusement, leur tolérance est mauvaise et doit conduire à suivre rigoureusement les recommandations de prescription de ces médicaments pour en limiter les effets secondaires. Le concept récent de l'inhibition sélective de COX-2 génère en théorie beaucoup d'espoirs quant à une meilleure tolérance à efficacité identique.

Les données cliniques dont nous disposons actuellement sur deux inhibiteurs spécifiques de COX-2 très proches d'être commercialisés semblent confirmer ces espoirs. Néanmoins, le prescripteur devra rester très prudent et ne pas déroger aux règles actuelles de prescription des AINS classiques, car seules les données ultérieures de phase IV et de pharmacovigilance nous permettront de réellement savoir si ces nouveaux AINS correspondent à une grande avancée thérapeutique. ■

## R É F É R E N C E S B I B L I O G R A P H I Q U E S

1. Picot D., Loll P.J., Garavito R.M. The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H<sub>2</sub> synthase-1. *Nature* 1994 ; 367 : 243-9.
2. Luong C., Miller A., Barnett J. et coll. Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclooxygenase-2. *Nature Struct Biol* 1996 ; 3 : 927-33.
3. Jouzeau J.Y., Terlain B., Abid A. et coll. Cyclooxygenases isoenzymes : how recent finding affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs* 1997 ; 53 : 563-82.
4. Pairet M., Bertin P., Bourin M. et coll. Inhibiteurs spécifiques de la cyclooxygénase de type 2 (COX-2) : intérêts et limites. *Thérapie* 1999, sous presse.
5. Kaufmann W.E., Worley P.F., Pegg J. et coll. COX-2, a synaptically-induced enzyme, is expressed by excitatory neurons at postsynaptic sites in rat cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 2317-21.
6. Pairet M., van Ryn J. Experimental models used to investigate the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res* 1998 ; 47 (suppl. 2) : S93-101.
7. Frölich J.C. A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes. *Trends Pharmacol Sci* 1997 ; 18 : 30-4.
8. Hubbard R., Geis G., Woods E. et coll. Efficacy, tolerability of celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41, 9 : S196.
9. Geis G., Hubbard R., Callison D. et coll. Safety and efficacy of celecoxib. A specific COX-2 inhibitor, patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41, 9 : S364.
10. Cannon G., Caldwell J., Holt P. et coll. MK-0966, a specific COX-2 inhibitor, has clinical efficacy comparable to diclofenac in the treatment of knee and hip osteoarthritis (OA) in a 26 week controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41, 9 : S196.
11. Chan C.C., Boyce S., Brideau C. et coll. Pharmacology of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, L-745,337 : a novel nonsteroidal anti-inflammatory agent with an ulcerogenic sparing effect in rat and nonhuman primate stomach. *J Pharmacol Exp Ther* 1995 ; 274 : 1531-7.
12. Futaki N., Yoshikawa K., Hamasaka Y. et coll. NS-398, a novel non-steroid anti-inflammatory drug with potent analgesic and antipyretic effects, which causes minimal stomach lesions. *Gen Pharmacol* 1993 ; 24 : 105-10.
13. Geis G., Stead H., Morant S. et coll. Efficacy and safety of celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41, 9 : S316.

voir autoquestionnaire FMC page suivante ►

## AUTOQUESTIONNAIRE *FMC*

1. Comment doit-on définir un inhibiteur spécifique COX-2 ?
2. Existe-t-il un inhibiteur spécifique COX-2 actuellement commercialisé en France ?
3. Que peut-on espérer des inhibiteurs spécifiques COX-2 ?

## RÉPONSES *FMC*

1. Les inhibiteurs spécifiques COX-2 doivent répondre à la définition suivante : absence d'inhibition de la COX-1 aux doses thérapeutiques des plus faibles aux plus élevées (tests sur sang total ex vivo).
2. Non, deux sont en phase de précommercialisation.
3. Une efficacité comparable à celle des AINS classiques et un risque nettement moindre d'ulcère gastro-duodéal. Néanmoins, on ne dispose pas de données suffisantes sur les risques graves digestifs (hémorragie, perforation) et la tolérance non digestive de ces produits.

63<sup>rd</sup> American College of Rheumatology

Boston, 13 - 17 novembre 1999

En direct  
sur  
Internet

*L'engagement de SEARLE :*

Être témoin de l'information en relayant les connaissances diffusées lors du congrès majeur de la spécialité à l'aide des moyens les plus performants

**journal on line :** en direct les 14-15-16-17 novembre 1999

<http://www.edimark.fr/acr/searle.htm>

Une sélection quotidienne des points forts du congrès ponctuée d'interviews

Pour plus de renseignements les délégués médicaux SEARLE se tiennent à votre disposition

la lettre  
du rhumatologue



SEARLE  
Division  
Monsanto