

P.-A. Plan

Acquisitions récentes en rhumatologie

Deux semaines après le Congrès européen de rhumatologie EULAR de Stockholm (12-16 juin 2002), la rencontre de formation continue organisée dans le cadre des *Rheuma Highlights 2002** a été l'occasion de faire le point des connaissances récentes dans le domaine de l'arthrose, des connectivites, de la polyarthrite rhumatoïde et des médicaments antalgiques/anti-inflammatoires.

Pathogénie et traitement de l'arthrose : données récentes

(Dr Jean Dudler, CHUV, Lausanne)

L'arthrose est la forme la plus commune d'atteinte articulaire. La prévalence de la gonarthrose et de la coxarthrose symptomatique est de 6% et 3%, respectivement, dans la population de plus de 30 ans. Elle génère des coûts considérables (invalidité et incapacité de travail) estimés, aux Etats-Unis, à 2% du produit national brut (PNB).

Cytokines pro-inflammatoires

IL-1 β
TNF- α
IL-17
IL-18

Cytokines régulatrices

IL-6
IL-8
LIF

Cytokines inhibitrices

IL-4
IL-10
IL-13
IL-1ra
sTNF-R

Tableau 1. Cytokines impliquées dans la pathogénie de l'arthrose.

IL: interleukine; IL-1ra: antagoniste des récepteurs de l'IL-1; LIF: facteur inhibiteur de la leucémie; sTNF-R: récepteur soluble du TNF; TNF: facteur de nécrose tumorale.

On sait maintenant que les mécanismes pathogéniques de l'arthrose, dans lesquels interviennent de nombreuses cytokines (tableau 1), sont très proches de ceux des arthrites inflammatoires. L'étude de ces mécanismes représente la source des médicaments de demain. Les marqueurs biologiques représentent aussi un large champ de recherche, mais actuellement sans utilité pour le suivi clinique.

La prise en charge de l'arthrose reste donc sans grande nouveauté (fig. 1), avec des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques. Néanmoins, cette prise en charge a été formalisée en 2000 par des recommandations de l'*American College of Rheumatology* (ACR) pour la prise en charge de l'arthrose de la hanche et du genou et, surtout, par la publication des recommandations de l'EULAR (*European League Against Rheumatism*), propositions fondées sur les preuves. Un comité de vingt et un experts de douze pays européens a évalué l'efficacité des traitements non pharmacologiques, pharmacologiques et chirurgicaux (tableau 2) en tenant compte du nombre de patients à traiter pour prévenir un événement (NNT) et de l'effet de taille des échantillons, selon une stratégie prédéfinie de recherche des publications au sujet de l'arthrose. Ces recommandations intègrent le degré de preuve.

Les conclusions du groupe d'experts sont résumées dans le tableau 3; elles ne diffèrent pas fondamentalement de la prise en charge actuelle des patients arthrosiques par un praticien ou un spécialiste.

Un aspect intéressant de cette revue systématique de la littérature est qu'elle a permis de constater que la plupart des études publiées concernent des modalités pharmacologiques (les AINS représentant 54% d'entre elles), que les scores de qualité étaient dans la moyenne inférieure pour la plupart des études, et que seuls seize des vingt-trois types d'interventions (tableau 2) avaient fait l'objet d'au moins une étude randomisée et contrôlée, soulignant ainsi le manque et la nécessité d'études de bonne qualité dans l'évaluation des modalités thérapeutiques de l'arthrose.

Glucosamine et chondroïtine

Une méta-analyse incluant six études avec la glucosamine et neuf avec la chondroïtine a conclu qu'un certain degré d'efficacité existait pour ces deux substances, que cet effet était probablement un peu supérieur pour la chondroïtine, mais qu'il avait probablement été surestimé.¹ Plus récemment, une étude en double aveugle versus placebo, publiée en 2001 dans le *Lancet*, a montré que l'administration orale de 1500 mg/j de sulfate de glucosamine à des patients souffrant d'une gonarthrose diminuait la douleur et les limitations fonctionnelles à trois ans, avait un effet chondroprotecteur et était aussi bien tolérée que le placebo.² Pour être efficaces, ces nutriments devraient être prescrits de manière continue plutôt que sous forme de cures. Même si les effets chondroprotecteurs et

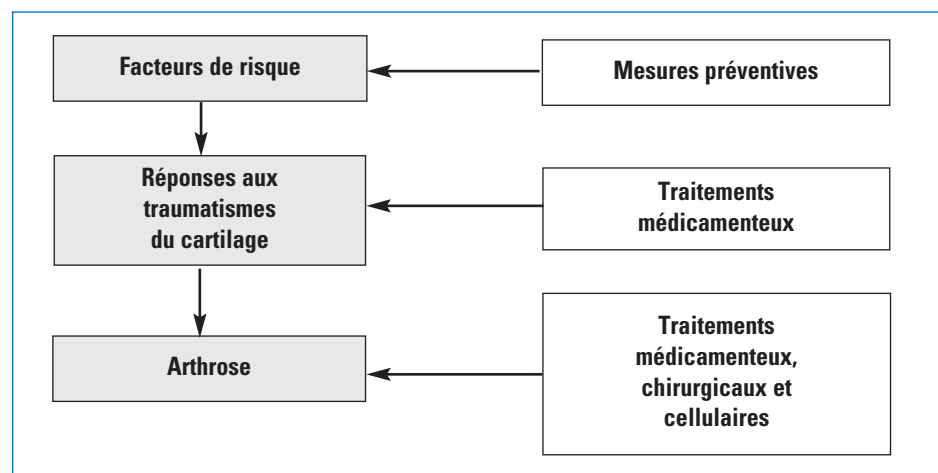


Fig. 1. Prévention et traitement de l'arthrose.

* 29 juin 2002, Hôtel Président Wilson, quai Wilson 47, 1201 Genève. Présidence scientifique: Pr Cem Gabay, Division de rhumatologie, HUG, Sponsoring: Merck Sharp and Dohme - Chibret SA.

Interventions non pharmacologiques	Interventions pharmacologiques	Interventions chirurgicales
Education du patient Contacts téléphoniques Exercice Chaussures, semelles Utilisation de cannes Bains thermaux Taping rotulien Régime alimentaire Vitamines Minéraux	AINS Analgésiques Opioïdes SYSADOA Médicaments psychotropes Hormones sexuelles Traitement topique (périarticulaire) Stéroïdes intra-articulaires Acide hyaluronique intra-articulaire	Remplacement articulaire Ostéotomie Débridement sous arthroscopie Lavage articulaire

Tableau 2. Types d'interventions évaluées par le comité d'experts de l'EULAR.

AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens; SYSADOA: symptomatic slow acting drug for osteoarthritis.

symptomatiques restent faibles, leur sécurité d'emploi en fait une bonne alternative thérapeutique.

Diacéréine

Dans une étude en double aveugle versus placebo, 2 x 50 mg/j de diacéréine, un inhibiteur de l'interleukine-1 β (disponible en France), ont été administrés pendant trois ans à plus de 500 patients avec une arthrose primaire de la hanche. Parmi les sujets qui ont complété les trois ans de traitement, la progression radiologique de l'arthrose (diminution de l'interligne articulaire) a été significativement moindre que dans le groupe placebo ($p = 0,042$), mais la diacéréine n'a pas montré d'effet sur les symptômes de l'arthrose. Les effets indésirables, essentiellement digestifs (diarrhées), ont été globalement plus nombreux que dans le groupe placebo (25% vs 12%).³

Acide hyaluronique

L'acide hyaluronique, un polysaccharide de haut poids moléculaire, composant essentiel du liquide synovial, possède de

1. Le traitement doit être individualisé !
2. Il faut combiner les diverses approches
3. Les infiltrations intra-articulaires de corticostéroïdes sont utiles
4. Les SYSADOA ont peut-être des propriétés «modificatrices»
5. L'acide hyaluronique et les autres SYSADOA sont probablement efficaces
6. Il existe une place pour les traitements physiques passifs, l'éducation des patients, le contact téléphonique, le régime amaigrissant et les exercices

Tableau 3. Propositions de recommandations de l'EULAR pour la gonarthrose.

SYSADOA: symptomatic slow acting drug for osteoarthritis.

multiples effets biologiques qui dépendent notamment de la taille des molécules et de la méthode de fabrication, mais son utilisation principale repose sur le concept de viscosupplémentation.

Plusieurs études (vs placebo, corticoïdes ou AINS) ont montré que trois à cinq injections intra-articulaires hebdomadaires d'acide hyaluronique étaient efficaces contre les douleurs et amélioraient la fonction articulaire. La diminution des symptômes se produit après deux à cinq semaines, mais cet effet est rémanent, pouvant persister six à douze mois. Les injections peuvent être répétées lors de la réapparition de la symptomatologie. Globalement, l'effet est similaire à celui des AINS, mais l'association des deux traitements serait supérieure. Les effets indésirables sont ceux des injections intra-articulaires et des crises de chondrocalcinose ont été observées. Les indications sont décrites dans le tableau 4.

- Gonarthrose douloureuse malgré la mise en œuvre d'autres mesures pharmacologiques et non pharmacologiques
 - en l'absence d'épanchement
 - lorsque la radiographie montre une atteinte modérée
 - en l'absence de symptômes mécaniques
- Gonarthrose terminale, si la chirurgie prothétique n'est pas possible
- Alternative aux AINS, s'ils sont contre-indiqués ou mal tolérés

Tableau 4. Indications des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique.

En conclusion, il n'y a pas de changements effectifs dans la prise en charge de l'arthrose. La révolution est plutôt conceptuelle, avec une augmentation exponentielle du nombre de publications sur le sujet, la mise en place de recommandations cliniques qui ont mis à jour les limites des connaissances actuelles et,

bien que les traitements soient encore peu efficaces, la notion de traitement modificateur est enfin démontrée.

Nouveautés dans le traitement des connectivites

(Dr Pierre-André Guerne, HUG, Genève)

Hypertension pulmonaire associée aux connectivites : antagonistes des récepteurs de l'endothéline et prostacycline

Un certain nombre de connectivites peuvent être associées à une hypertension pulmonaire (HTP) (tableau 5), une complication grave, encore récemment très difficilement traitable. Cette situation est en train de changer considérablement au vu des résultats obtenus avec une molécule inhibitrice de l'endothéline, le bosentan. Pour cette raison, la *British Cardiac Thoracic Society* et la *British Rheumatologic Society* recommandent que les patients qui présentent une sclérodermie systémique limitée (type CREST*) avec des anticorps anti-centromères soient évalués annuellement par une échographie transthoracique à la recherche d'une HTP, même en l'absence de symptômes. Les sujets souffrant d'une autre connectivite (MCTD: *Mixed Connective Tissue Disease*) devraient être évalués par une échographie en présence de symptômes ou de signes d'appel (tableau 6).

L'endothéline (ET-1) est le vasoconstricteur le plus puissant que l'on connaisse à l'heure actuelle. L'ET-1 peut

• Sclérodermie systémique	HTP: 10-15%
– forme limitée (CREST – anticorps anti-centromères)	
– forme diffuse (anticorps anti-Scl-70)	
• MCTD (connectivite mixte – Syndrome de Sharp)	HTP: > 15%
• Lupus érythémateux systémique	HTP: 5%
• Connectivite indifférenciée (UCTD)	HTP: ?

Tableau 5. Connectivites associées à une hypertension pulmonaire.

HTP: hypertension pulmonaire; CREST: variante de la sclérodermie caractérisée par la présence d'une calcinose cutanée, d'un phénomène de Raynaud, de troubles de la motilité œsophagienne, d'une sclérodactylie et de tégangiectasies; MCTD: mixed connective tissue disease; UCTD: undifferentiated connective tissue disease.

* CREST: variante de la sclérodermie caractérisée par la présence d'une calcinose cutanée, d'un phénomène de Raynaud, de troubles de la motilité œsophagienne, d'une sclérodactylie et de tégangiectasies.

- Toux
- Dyspnée
- Elargissement du choc de pointe
- Hypertrophie cardiaque radiologique
- DLCO < 70% de la valeur prédite

Tableau 6. Signes d'appel justifiant une échographie thoracique chez les patients souffrant d'une connectivité mixte (MCTD).

MCTD: mixed connective tissue disease; DLCO: diffusion pulmonaire du CO.

aussi provoquer une fibrose, une prolifération cellulaire et un remodelage vasculaire; son expression dans les poumons des patients qui présentent une hypertension pulmonaire est responsable de la formation de lésions plexiformes.⁴ Les concentrations tissulaires et plasmatiques de l'ET-1 sont élevées en cas d'hypertension artérielle pulmonaire, d'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique, d'ischémie myocardique, d'hypertension artérielle systémique et d'athérosclérose.

Le bosentan (Tracleer®) est un antagoniste des récepteurs A et B de l'endothéline actif par voie orale, qui a été récemment approuvé aux Etats-Unis, au Canada, en Europe et en Suisse pour le traitement de l'HTP (classes fonctionnelles III et IV de l'OMS). Le bosentan, administré à la posologie de 2 x 250 mg/j, améliore de manière significative la capacité à l'exercice, l'hémodynamique cardiovasculaire et la dyspnée,⁵ et freine la détérioration clinique; dans l'étude de Rubin et coll.,⁶ les décès ont été quatre fois moins nombreux dans le groupe bosentan (2/144 vs 4/69). Les effets indésirables, notamment l'élévation des transaminases sériques, sont généralement légers et réversibles.

Les autres indications potentielles du bosentan, pour lesquelles des études sont en cours, sont les phénomènes de Raynaud sévères avec nécrose digitale et la fibrose pulmonaire.

L'ilomédine, un analogue de la procycline est une autre possibilité thérapeutique pour les patients qui présentent une sclérodermie avec HTP; elle pourrait également augmenter la tolérance à l'exercice, améliorer la dyspnée et diminuer la pression artérielle pulmonaire. Toutefois, ce traitement est encore expérimental et présente le désavantage de nécessiter une administration parentérale.

Prévention des complications cardiovasculaires dans les connectivités

Les manifestations cardiovasculaires

représentent la principale cause de mortalité des connectivités, surtout du lupus érythémateux systémique (LES). Les sujets qui en sont atteints présentent une athérosclérose agressive et accélérée, et les femmes de 35 à 44 ans avec un LES ont un risque d'infarctus du myocarde 50 fois supérieur à celui de celles qui n'en sont pas atteintes.

Aux facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels s'ajoutent des facteurs de risque propres aux connectivités (tableau 7), comme par exemple des valeurs plasmatiques élevées d'homocystéine qui, avec une prévalence de 20% chez les patients avec un LES (15% dans la population normale) sont associées à une augmentation des événements ischémiques artériels (25% vs 13% chez les patients avec des concentrations plasmatiques normales).

- Fibrinogène augmenté
- Diminution du C4 et/ou du C3
- Anticorps antiphospholipides, anticorps anticardiolipines
- Lymphocytopénie
- Homocystéine plasmatique augmentée
- Processus inflammatoire
- Traitement stéroïdien
- Traitement immunosuppresseur
- Pas de traitement par l'hydroxychloroquine

Tableau 7. Facteurs de risque cardiovasculaire probablement associés aux connectivités (surtout lupus).

L'homocystéine exerce une toxicité directe sur les cellules endothéliales, stimule la prolifération des cellules musculaires lisses et possède des effets prothrombotiques. En conséquence, la prévention de l'athérosclérose chez les sujets qui ont une connectivité doit être «agressive» (tableau 8).

L'homocystéine, qui ne participe pas à la synthèse des protéines chez l'homme, est métabolisée en méthionine en présence d'acide tétrahydrofolique. Cela justifie l'administration d'acide folique (1-5 mg/j) chez les patients dont l'homocystéinémie est > 15 µmol/l, surtout s'ils reçoivent du méthotrexate (MTX). Ce traitement permet de diminuer les concentrations plasmatiques d'homocystéine et d'augmenter celles du plasminogène et de l'antithrombine.⁷

- Arrêt de la consommation de tabac
- Exercice physique (3-4 x 30 min/semaine)
- TAH < 130/85 mmHg
- Cholestérol LDL < 3 mmol/l
- Glycémie < 6 mmol/l
- BMI < 25

Tableau 8. Prévention de l'athérosclérose chez les sujets atteints d'une connectivité.

BMI: Index de masse corporelle.

reçoivent du méthotrexate (MTX). Ce traitement permet de diminuer les concentrations plasmatiques d'homocystéine et d'augmenter celles du plasminogène et de l'antithrombine.⁷

Pour optimiser la prise en charge des sujets atteints de connectivité, un traitement d'hydroxychloroquine, qui exerce également un rôle protecteur sur le système cardiovasculaire, est indiqué, de même que l'utilisation de traitements d'épargne des stéroïdes comme le MTX, l'azathioprine ou les AINS.

La prudence est recommandée avec les inhibiteurs de la COX-2 chez les patients qui ont des anticorps antiphospholipides ou anticardiolipines, ou qui présentent un phénomène de Raynaud, car ils pourraient avoir un risque de thrombose augmenté.

Polyarthrite rhumatoïde: nouvelles approches thérapeutiques

(Pr Alexander So, CHUV, Lausanne)

Les médicaments biologiques (tableau 9), par leur action modulatrice sur les médiateurs de l'inflammation, font maintenant partie du traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et permettent de freiner, voire de stopper, l'érosion du cartilage et de l'os.

Thérapies établies	Nouvelles thérapies
<ul style="list-style-type: none"> • Anti-TNF • Anti-IL-1 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-IL-6 (MRA) • CTLA-4Ig

Tableau 9. Traitements biologiques de la polyarthrite rhumatoïde.

TNF: facteur de nécrose tumorale; IL-1: interleukine-1; IL-6: interleukine-6; MRA: anticorps monoclonal recombinant anti-récepteur; CTLA-4Ig: homologue de CD28.

Parmi les nouvelles thérapies en train de voir le jour, on peut mentionner les antagonistes de l'interleukine-6 (IL-6) et le CTLA-4Ig, un homologue de CD28.

Le MRA est un anticorps monoclonal recombinant humanisé contre les récepteurs de l'IL-6 qui empêche la liaison de l'IL-6 et bloque ainsi ses effets (tableau 10). Une étude portant sur 45 patients vient de confirmer que l'inhibition de la liaison de l'IL-6 à ses récepteurs peut améliorer les symptômes et les signes de la PR, mais l'efficacité à long terme et la posologie optimale restent à définir.⁸

- Différenciation des macrophages
- Maturation des mégacaryocytes
- Développement des ostéoclastes
- Régulation de la synthèse des protéines de la phase aiguë
- Développement des cellules T et B

Tableau 10. Effets de l'interleukine-6.

Le CTLA-Ig est un homologue du CD28 exprimé sur les lymphocytes T activés, qui se lie aux CD80 et CD86 et délivre un signal négatif (inhibiteur) aux lymphocytes T; on espère ainsi pouvoir moduler la réaction inflammatoire dans la PR.

Mais les thérapies biologiques ne sont pas toujours efficaces. On sait par exemple que le taux de non-réponse aux anti-TNF est d'environ 20-30%; néanmoins, il semble possible de remplacer un anti-TNF par un autre. Une étude portant sur des sujets ne répondant pas à l'éta-nercept a montré qu'on pouvait le remplacer par l'infliximab avec un bon taux de succès. Sur 40 patients résistant à l'éta-nercept, dont 28 recevaient également du méthotrexate, 34 ont présenté une réponse clinique favorable après quatorze semaines d'administration et ont poursuivi leur traitement. Un sujet n'a pas répondu à l'infliximab et les cinq autres sont sortis de l'étude en raison d'effets indésirables (3 cas) ou pour d'autres raisons.⁹

Sécurité d'emploi des médicaments biologiques

Les données des grandes études ont montré que l'incidence et la sévérité des infections n'étaient pas significativement augmentées lors d'un traitement par un médicament anti-TNF. Cependant, depuis leur mise sur le marché, des infections graves (nécessitant une hospitalisation ou un traitement antibiotique parentéral) ont été observées en clinique et ont été rapportées aux centres de pharmacovigilance.

Les données concernant la sécurité d'emploi des anti-TNF diffèrent selon leur source, d'autant plus que le recensement des infections ne s'effectue pas de la même manière aux États-Unis et en Europe où la prévalence de la tuberculose (TBC) est plus élevée. Selon les fabricants, l'incidence des infections graves serait faible (4,1/100 patients-année), équivalente à ce que l'on observe avec les corticostéroïdes (3,0-9,5/100 patients-année); elle serait corrélée avec l'état clinique des patients, les comorbidités et

les traitements associés (corticostéroïdes et immunosuppresseurs notamment).¹⁰ Une faible incidence d'infection (2,5%, soit 7 cas sur 278 patients traités par l'infliximab), sans précision quant à l'existence d'infections graves ou non, a également été rapportée par des auteurs américains.¹¹ À l'autre extrême, une équipe bâloise a observé une incidence des infections graves de 13% (8 cas sur 61 patients traités par éta-nercept (35) ou infliximab (26), dont une TBC, une pneumonie à *P. carinii* et une légionellose),¹² et un autre groupe de Barcelone a rapporté une incidence intermédiaire des infections graves à 6% (3 cas sur 51 patients traités par éta-nercept (13) ou infliximab (38), dont une TBC mortelle fatale).¹³

Le risque infectieux lié à l'administration des anti-TNF impose donc un certain nombre de précautions, dont le dépistage de la TBC au moyen d'une radiographie du thorax et d'un test de Mantoux.

Les anti-TNF peuvent masquer les signes d'appel en faveur d'une infection; par conséquent, lorsqu'une infection est suspectée, il est indispensable de pratiquer des investigations (une augmentation de la CRP semble être l'indicateur le plus fiable de la présence d'une infection grave)¹² et de traiter le patient, même si aucun germe n'a été mis en évidence. D'autres effets indésirables des anti-TNF sont mentionnés dans le tableau 11.

- Anémie aplastique
- Choc anaphylactique
- Insuffisance cardiaque
- Lupus
- Réaction lors de l'administration
- Sclérose en plaques

Tableau 11. Effets indésirables des anti-TNF.

L'association de deux traitements biologiques est possible, et le risque infectieux semble ne pas être sensiblement augmenté.¹⁴ Toutefois, dans une étude portant sur 58 patients sous traitement stable d'éta-nercept qui ont également reçu de l'anakinra, un antagoniste des récepteurs de l'IL-1, 28 sujets ont présenté 48 épisodes infectieux, dont quatre infections graves (7%) ayant nécessité une hospitalisation.

Les médicaments biologiques peuvent être associés au méthotrexate (MTX); le nombre d'infections sévères ne paraît pas être augmenté lorsque l'anakinra et le MTX sont associés. Une étude portant sur plus de 500 patients a montré que le MTX associé à l'anakinra avait une effi-

cacité clairement supérieure à celle du MTX seul. De plus, le profil des effets indésirables était similaire dans les deux groupes de traitement, avec une incidence des effets indésirables graves de 0,8% seulement, sans infection opportuniste.¹⁵

Une autre étude a également montré que l'association de MTX avec l'éta-nercept, l'infliximab, le léflunomide ou l'anakinra était plus efficace que le MTX seul. Toutefois, les différences d'efficacité relatives observées dans cette étude devront encore être confirmées ou infirmées par d'autres observations à long terme.¹⁶

L'administration de médicaments biologiques, notamment les anti-TNF, n'est pas dénuée de risques (infections); les patients recevant ce type de médicament pour une polyarthrite rhumatoïde devraient donc être suivis en partenariat avec un rhumatologue.

Antalgiques et anti-inflammatoires : données récentes

(Dr Nicolas Buchs, HUG, Genève)

Y a-t-il encore une place pour le paracétamol dans le traitement de l'arthrose ?

Les recommandations 2000 de l'*American College of Rheumatology* mentionnent le paracétamol à la dose de 4 grammes par jour uniquement pour les douleurs légères à modérées, les douleurs modérées à sévères devant pour leur part être traitées par un AINS classique éventuellement associé à une protection gastrique (inhibiteur de la pompe à protons, misoprostol), ou par un inhibiteur de la cyclooxygénase 2 (COX-2).

Une étude croisée, randomisée et en double aveugle de douze semaines, comparant le diclofénac (2 x 75 mg/j) et le paracétamol (4 x 1 g/j) chez 227 patients avec une coxarthrose ou une gonarthrose, a montré une diminution du score de douleur (WOMAC: *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*) significativement plus importante avec le diclofénac.¹⁷ Une analyse plus fine de cette étude a montré que tous les sujets n'avaient pas répondu de la même manière au traitement. Parmi les 124 patients (69%) qui avaient répondu au diclofénac (amélioration des douleurs de 20% ou plus sur l'échelle visuelle analogique (EVA)), 48 (27% des sujets ayant terminé l'étude) ont vu leurs symptômes améliorés de ≥ 20% par les deux traitements, alors que 76 (42%) ont répondu

de manière favorable uniquement au diclofénac. D'autre part, parmi les 74 patients (41%) ayant répondu au paracétamol (amélioration des douleurs de $\geq 20\%$ sur l'EVA), 48 (27% des sujets ayant terminé l'étude) ont répondu aux deux traitements et 26 (14%) n'ont pas constaté d'amélioration avec le diclofénac.¹⁸ Le paracétamol peut donc être utile, et sa place dans le traitement de l'arthrose doit être évaluée individuellement pour chaque patient.

Inhibiteurs sélectifs de la COX-2

Plusieurs nouveaux inhibiteurs sélectifs de la COX-2 sont en développement (valdécoxibe, parécocixibe, étoricocixibe, lumiracocixibe). Ces substances sont apparemment plus spécifiques pour la COX-2 que les molécules actuellement disponibles, ce qui devrait encore améliorer leur profil de sécurité. Leur efficacité semble similaire à celle des AINS classiques.

Certaines questions, sujets de controverses à l'encontre des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 actuellement disponibles (célécoxibe et rofécoxibe), n'ont pas encore reçu de réponse définitive, toutefois des éléments de réponse existent :

a) La première controverse concerne la moindre toxicité digestive du célécoxibe : les résultats à six mois de l'étude CLASS¹⁹ sont plus favorables que les résultats à plus long terme (12-15 mois), non publiés, qui ne montrent plus une différence significative par rapport aux AINS classiques. Cela pourrait être dû à un manque de puissance de l'étude (très nombreux abandons en cours d'étude) ; d'autre part, les hautes doses de célécoxibe administrées aux patients (800 mg/j, soit 2 à 4 fois la dose maximale recommandée pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose) et le fait que 20% des participants à l'étude prenaient en même temps de l'aspirine (facteur de risque indépendant pour une toxicité gastro-intestinale) comme prévention cardiovasculaire, ont certainement aussi influencé les résultats.

L'étude SUCCESS-1 (*Successive celecoxib efficacy and safety study*), avec plus de 13 000 sujets traités pendant trois mois pour une arthrose de la hanche, du genou ou de la main – disponible pour l'instant seulement sous forme d'abstracts^{20,21} – semble confirmer, dans des conditions proches de la pratique courante, que le célécoxibe (200 ou 400 mg/j) est associé avec moins d'ulcères gastro-intestinaux ou de complications (perforation ou hémorragie) que les AINS conventionnels

(diclofénac 100 mg/j, naproxène 1000 mg/j). Les résultats de cette étude sont donc plutôt rassurants et on attend sa publication définitive.

b) La seconde controverse concerne le risque, apparemment augmenté, de survenue d'événements cardiovasculaires lors d'un traitement par inhibiteur de la COX-2. La première mise en garde a été émise sur la base de l'analyse des données de l'étude VIGOR (*Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research*),²² qui a montré que le risque d'infarctus du myocarde était significativement augmenté (0,4% vs 0,1% ; $p < 0,05$) dans le groupe traité par rofécoxibe par rapport au groupe contrôlé traité par naproxène. Une des explications avancée était que, contrairement à l'étude CLASS, aucun des sujets inclus n'a reçu de l'aspirine, alors qu'il existait une indication en justifiant la prescription chez 4% d'entre eux, et que 38% des infarctus observés au cours de l'étude se sont produits dans ce petit groupe de patients. Dès lors, en considérant les patients restants (96%), l'incidence des infarctus du myocarde ne serait pas différente entre les deux groupes de traitement (0,2% vs 0,1%).

Une méta-analyse²³ portant sur 48 540 patients, dont 25 133 recevaient de l'aspirine et 23 407 du placebo, a montré une incidence d'infarctus du myocarde de 0,52% dans le groupe placebo. L'incidence d'infarctus myocardique était de 0,74% ($p = 0,04$) chez les patients traités par rofécoxibe dans l'étude VIGOR et de 0,80% ($p = 0,02$) chez les patients traités par célécoxibe dans l'étude CLASS, suggérant que le risque d'infarctus du myocarde serait potentiellement plus élevé lors de l'utilisation des anti-COX-2 sélectifs. Les auteurs concluent qu'en l'absence d'informations complémentaires, un doute subsiste au sujet du risque cardiovasculaire lié aux inhibiteurs de la COX-2, d'autant plus que les deux études CLASS et VIGOR n'avaient pas été initialement prévues pour évaluer le risque cardiovasculaire et que l'analyse de ces données a été faite a posteriori.

Sur la base d'une analyse groupée des données collectées lors des études rofécoxibe, montrant qu'en comparant les patients traités par rofécoxibe avec ceux qui avaient reçu du placebo ou ceux qui avaient reçu un AINS classique à l'exception du naproxène, le risque de survenue d'événements cardiovasculaires thrombotiques était similaire. En dépit des craintes soulevées par l'étude VIGOR, Konstam et coll. concluent ainsi que d'après les autres données disponibles (y

compris l'étude CLASS), l'existence d'un effet prothrombotique significativement augmenté en relation avec un traitement par inhibiteur sélectif de la COX-2 n'est pas prouvée actuellement, et que d'autres études contrôlées par placebo, chez des sujets à risque faible ou élevé de survenue d'événements cardiovasculaires, sont nécessaires pour clarifier les effets de cette classe thérapeutique.²⁴

Enfin, comme pour compliquer encore les choses, certains auteurs ont conclu, à partir des résultats de l'étude VIGOR, que le naproxène pourrait avoir un effet protecteur contre l'infarctus du myocarde. Trois études (cas-contrôles) sont venues conforter cette hypothèse,^{25,26,27} mais toutes les autres ont abouti à des conclusions opposées, c'est-à-dire qu'à l'exception de l'aspirine, ni le naproxène ni les autres AINS n'ont d'effet protecteur sur le système cardiovasculaire.

Inhibiteurs de la 5-lipo-oxygénase et de la cyclo-oxygénase

L'acide arachidonique n'est pas seulement métabolisé en prostaglandines et en thromboxane par les isoenzymes COX-1 et COX-2 ; il est également transformé en leucotriènes par la 5-lipo-oxygénase (5-LOX). Les leucotriènes provoquent une vasoconstriction, un chimiotactisme et l'adhésion des neutrophiles. Lorsque ces effets se manifestent au niveau de la muqueuse gastro-intestinale, une ischémie peut se produire, responsable de lésions, voire d'ulcères gastro-duodénaux.

La licofélone est un inhibiteur de la 5-LOX et de la COX-1/2, active dans différents modèles d'inflammation chez l'animal, tels que la douleur, la fièvre, l'asthme et les événements thromboemboliques.²⁸ En comparaison du placebo, la licofélone peut diminuer la taille des lésions cartilagineuses dans l'arthrose expérimentale chez le chien. Elle agit en réduisant la synthèse des médiateurs de l'inflammation (PGE₂ et LTB₄) et des facteurs cataboliques (collagénase-1 et IL-1 β) qui jouent un rôle important dans la physiopathologie des lésions arthrosiques.²⁹ Les premiers résultats cliniques ont montré que la licofélone (2 x 200 ou 2 x 400 mg/j) avait une efficacité équivalente à 1000 mg/j de naproxène (amélioration de 30% du score WOMAC) et que son profil de sécurité général et au niveau gastro-intestinal était excellent. Après quatre semaines de traitement, la muqueuse gastrique était complètement normale à l'examen endoscopique chez 93% des pa-

tients ayant reçu 2 x 200 mg/j de licofénone et 89% de ceux en ayant reçu 2 x 400 mg/j. En comparaison, 90% des sujets du groupe placebo avaient une muqueuse gastrique complètement normale à l'examen endoscopique, alors que ce pourcentage était de 37% seulement dans le groupe de naproxène.³⁰

AINS «donneurs de NO»

L'AZD 3582, une molécule à la fois inhibitrice de la COX et donneuse de NO (oxyde nitrique) (CINOD: *COX-inhibiting nitric oxide donator*) est en développement pour le traitement de la douleur et de l'inflammation. Par le biais de la libération de NO, ce médicament devrait avoir un effet protecteur sur la muqueuse gastrique, ce qui a été démontré lors de l'expérimentation sur des rats. Chez l'animal, l'AZD 3582 possède un potentiel ulcérogénique moindre et un meilleur profil de sécurité gastro-intestinale que le naproxène.³¹

Bibliographie :

- McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis. A systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 1469-75.
- Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: A randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 251-6.
- Dougados M, Nguyen M, Mazières B, et al. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2539-47.
- Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328: 1732-9.
- Rubin LJ, Roux S. Bosentan: A dual endothelin receptor antagonist. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 991-1002.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
- Mayer O, Filipovsky, Hromadka M, et al. Treatment of hyperhomocysteinemia with folic acid: Effects on homocysteine levels, coagulation status, and oxidative stress markers. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39: 851-7.
- Choy EH, Isenberg DA, Garrood T, et al. The effect of anti-interleukin-6 (IL-6) receptor monoclonal antibody MRA in rheumatoid arthritis (RA). *EULAR* 2002, European Congress of Rheumatology, Stockholm, Sweden, 18-21 June 2002; abstract OP0069 (accessible en ligne sur le site de l'EULAR: www.eular.org).
- Shergy W, Harshbarger JL, Lee W, et al. Commercial experience with rheumatoid arthritis patients switching from etanercept to infliximab. *EULAR* 2002, European Congress of Rheumatology, Stockholm, Sweden, 18-21 June 2002; abstract FRI0059 (accessible en ligne sur le site de l'EULAR: www.eular.org).
- Sabath DF, Holman J, Wallis WJ, et al. Serious infection reports with etanercept therapy. *EULAR* 2002, European Congress of Rheumatology, Stockholm, Sweden, 18-21 June 2002; abstract OP0099 (accessible en ligne sur le site de l'EULAR: www.eular.org).
- Shergy WJ, Phillips R, Hunt RE, et al. Experience with commercial infliximab at large community-based rheumatology practice. *EULAR* 2002, European Congress of Rheumatology, Stockholm, Sweden, 18-21 June 2002; abstract FRI0068 (accessible en ligne sur le site de l'EULAR: www.eular.org).
- Kroesen S, Widmer A, Tyndall A, et al. Anti-TNF agents and serious bacterial infections. *EULAR* 2002, European Congress of Rheumatology, Stockholm, Sweden, 18-21 June 2002; abstract FRI0400 (accessible en ligne sur le site de l'EULAR: www.eular.org).
- Erra A, Tomas C, Moreno E, et al. Efficacy and safety of anti-TNF α therapies in rheumatoid arthritis patients in a clinical practice. *EULAR* 2002, European Congress of Rheumatology, Stockholm, Sweden, 18-21 June 2002; abstract AB0144 (accessible en ligne sur le site de l'EULAR: www.eular.org).
- Schiff M, Bulpitt K, Weaver A, et al. Safety of combination therapy with anakinra and etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *EULAR* 2002, European Congress of Rheumatology, Stockholm, Sweden, 18-21 June 2002; abstract FRI0083 (accessible en ligne sur le site de l'EULAR: www.eular.org).
- Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, et al. KineretTM (Anakinra) (recombinant interleukin-1 receptor antagonist): A large, placebo controlled efficacy of KineretTM in patients with erosive rheumatoid arthritis disease. *EULAR* 2002, European Congress of Rheumatology, Stockholm, Sweden, 18-21 June 2002; abstract FRI0043 (accessible en ligne sur le site de l'EULAR: www.eular.org).
- Hochberg MC, Tracy JK, Flores RH. The comparative efficacy of anakinra, etanercept, infliximab and leflunomide when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *EULAR* 2002, European Congress of Rheumatology, Stockholm, Sweden, 18-21 June 2002; abstract FRI0034 (accessible en ligne sur le site de l'EULAR: www.eular.org).
- Pincus T, Koch GG, Sokka T, et al. A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1587-98.
- Pincus T, Sokka T. Many patients who respond to diclofenac/misoprostol (Arthrotec) versus acetaminophen in a randomized double-blind crossover clinical trial of both drugs respond to one drug but not both. *EULAR* 2002, European Congress of Rheumatology, Stockholm, Sweden, 18-21 June 2002; abstract THU0261 (accessible en ligne sur le site de l'EULAR: www.eular.org).
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, 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.
- Singh G, Goldstein J, Bensen W, et al. SUCCESS-1 in osteoarthritis (OA) trial: Celecoxib significantly reduces risk of serious upper GI complications compared to NSAIDs while providing similar efficacy in 13,274 randomized patients. *EULAR* 2001, European Congress of Rheumatology, Prague, Czech Republic 13-16 June 2001; abstract OP0053 (accessible en ligne sur le site de l'EULAR: www.eular.org).
- Singh G, Goldstein J, Fort J, et al. SUCCESS-1 in osteoarthritis: Celecoxib demonstrates similar efficacy to the conventional NSAIDs, diclofenac and naproxen, in patients with osteoarthritis treated in 39 countries in 6 continents. *EULAR* 2001, European Congress of Rheumatology, Prague, Czech Republic 13-16 June 2001; abstract SAT0093 (accessible en ligne sur le site de l'EULAR: www.eular.org).
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib in patients with rheumatoid arthritis. *VIGOR study group. N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8.
- Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954-9.
- Konstam M, Weir MR. Current perspective on the cardiovascular effects of coxibs. *Cleve Clin J Med* 2002; 69 (Suppl. 1): S147-52.
- Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1099-104.
- Watson DJ, Rhodes T, Cai B, et al. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1105-10.
- Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1111-5.
- Tires S, Albrecht W. Pharmacological profile of licofelone (ML3000), a gastric sparing new anti-inflammatory drug with 5-LOX and COX-1/2 inhibitory activity. *EULAR* 2002, European Congress of Rheumatology, Stockholm, Sweden, 18-21 June 2002; abstract AB0029 (accessible en ligne sur le site de l'EULAR: www.eular.org).
- Pelletier JP, Fernandes JC, Jolicoeur FC, et al. The in vivo inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase by licofelone (ML-3000) reduces the progression of experimental osteoarthritis. Suppression of collagenase-1 and interleukin-1b synthesis. *EULAR* 2002, European Congress of Rheumatology, Stockholm, Sweden, 18-21 June 2002; abstract THU0191 (accessible en ligne sur le site de l'EULAR: www.eular.org).
- Reginster J, Bias P, Buchner A. First clinical results of licofelone (ML3000), an inhibitor of COX-1, COX-2 and 5-LOX, for the treatment of osteoarthritis. *EULAR* 2002, European Congress of Rheumatology, Stockholm, Sweden, 18-21 June 2002; abstract THU0189 (accessible en ligne sur le site de l'EULAR: www.eular.org).
- Öjteg G, Hållgren A, Hoogstraate J. AZD3582, a COX-inhibiting nitric oxide donator (CINOD), is GI-protective in the rat. *EULAR* 2002, European Congress of Rheumatology, Stockholm, Sweden, 18-21 June 2002; abstract SAT0121 (accessible en ligne sur le site de l'EULAR: www.eular.org).