

Les coxibs

The Coxibs

Le développement des « coxibs » repose sur une idée pharmacodynamique brillante. Le mode d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) relève de leur capacité à inhiber les cyclo-oxygénases (COX). Celles-ci existent sous deux formes : COX-1 et COX-2. Les coxibs sont des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, mécanisme qui explique leur efficacité, et respectent la COX-1 dont l'inhibition entraîne le risque d'effets indésirables. Soit, mais la vraie question est : « Ces promesses sont-elles tenues en clinique ? ». Les coxibs sont-ils réellement au moins aussi efficaces que les AINS connus et/ou leur tolérance est-elle vraiment meilleure ?

La mise sur le marché des coxibs a été tumultueuse sous deux aspects :

- Des controverses sont nées d'interprétations différentes des données disponibles, expérimentales et cliniques. Les différences de sélectivité biochimique entre ces nouveaux AINS et les anciens ont été mises en question. L'extrapolation des résultats des essais cliniques dans leurs conditions particulières à la performance réelle dans les conditions usuelles d'emploi, a été critiquée. La polémique a rebondi lorsqu'il est apparu qu'une étude n'avait été dans un premier temps que partiellement publiée.
- La commercialisation des coxibs s'est faite, au nom de l'innovation, à des prix nettement plus élevés que ceux des AINS « classiques ». Dès lors qu'elle était mise en doute, ce surcoût – compréhensible si elle existe – ne pouvait qu'être dénoncé.

Il a donc paru intéressant à la Société Française de Pharmacologie de profiter de ce que ses membres proviennent d'horizons pharmacologiques divers pour en débattre à l'occasion de son congrès annuel. La table ronde dont on va lire les comptes-rendus, réunit donc des pharmacologues expérimentateurs et des pharmacologues cliniciens, un clinicien rhumatologue et des praticiens des laboratoires pharmaceutiques intéressés. L'objectif était de répondre ou tout au moins d'éclaircir, un certain nombre de questions.

1. A quel degré les coxibs sont-ils sélectifs ? Qu'en est-il à ce point de vue des AINS classiques ? Qu'en est-il chez l'homme aux doses utilisées ?

2. Quelle est l'efficacité, mesurée par les essais cliniques dans les indications reconnues, des coxibs par rapport à celle des AINS classiques : meilleure, égale, inférieure. Les comparaisons souhaitables par rapport aux produits de référence ont-elles été faites ? Les choix des doses, des patients inclus, des critères de jugement, sont-ils pertinents ?

3. La tolérance digestive est-elle réellement améliorée ? Cette amélioration a-t-elle été prouvée grâce à des critères pertinents, concerne-t-elle tous les patients ou certaines populations à risques ? A-t-elle une signification clinique et pas seulement statistique ? Dans quelle mesure peut-elle éventuellement permettre de se passer de l'association à un cytoprotecteur et chez quels malades ?

4. Qu'en est-il du risque cardiovasculaire ? Les AINS classiques ont souvent un effet anti-agrégant plaquettaire par inhibition de la COX-1 : à quel degré leur sélectivité augmente-t-elle la possibilité de survenue de troubles cardiovasculaires et chez quel type de patients ? Chez les patients à risque vasculaire, a-t-on étudié l'intérêt éventuel d'une association à l'aspirine (et que devient alors la tolérance gastrique) ?

5. Globalement, quel est le bénéfice apporté par les coxibs en termes de tolérance ? Le rapport bénéfice/risque doit être décliné selon les facteurs de risque digestifs et cardiovasculaires particuliers à chaque malade : qu'en est-il exactement ?

6. Dans le système français de régulation, la commission de la transparence a accordé une amélioration du service médical rendu (ASMR) de niveau modeste III. Cette appréciation globale « mi-chèvre mi-choux » justifie-t-elle un écart de prix aussi important ? Au contraire, ne plaide-t-elle pas pour un remboursement uniforme de tous les AINS, le choix relevant des caractéristiques du patient en cause et de ses désirs ?

C'est à cet ensemble de questions qu'étaient confrontés les membres de la table ronde. Le lecteur trouvera dans les contributions qui suivent des éléments de réponses. Tout ne pouvait évidemment pas être résolu ici. Il est d'ailleurs clair que l'évaluation de l'intérêt des coxibs en pratique quotidienne, appelle une étude pragmatique de suivi des prescriptions et des malades.