

La toxicité gastro-intestinale du célécoxib

Geneviève Duperron, étudiante en pharmacie

Sylvie Fournier, étudiante en pharmacie

Marie-Claude Pellerin, étudiante en pharmacie

Ema Ferreira, Pharm. D., pharmacienne, CHU Mère-enfant Sainte-Justine et Université de Montréal

Titre - Gastrointestinal Toxicity With Celecoxib vs Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis—The CLASS Study: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2000; 284(10): 1247-1255.

Auteurs - Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al.

Commanditaire - affiliation - Pharmacia a commandité cette étude. Il est à noter que six des auteurs étaient, au départ, des employés de Pharmacia (manufacturier du célécoxib) et que les autres auteurs ont tous été rémunérés par Pharmacia à titre de consultants.

Cadre de l'étude - Trois cent quatre-vingt-six centres aux États-Unis et au Canada. L'étude a été menée de septembre 1998 à mars 2000.

Devis - Étude prospective à répartition aléatoire et à double insu. La comparaison était faite contre deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : le diclofénac et l'ibuprofène.

Patients - Patients âgés de 18 ans et plus (âge moyen approximatif : 60 ans) avec un diagnostic d'arthrite rhumatoïde ou d'ostéoarthritis depuis au moins 3 mois et pour lesquels on croyait à la nécessité d'instaurer un traitement continu avec un AINS pour la durée de l'étude.

Les patients présentant les affections suivantes étaient exclus : 1) trouble gastro-intestinal, rénal, hépatique ou de coagulation actif; 2) tumeur maligne (sauf si enlevée chirurgicalement et sans récurrence depuis 5 ans); 3) ulcération oesophagienne ou gastro-duodénale au cours des 30 derniers jours; 4) histoire de chirurgie gastrique ou duodénale autre que celle sous surveillance; 5) hypersensibilité immédiate connue aux inhibiteurs de COX-2, aux sulfamidés, à l'ibuprofène ou au diclofénac; 6) grossesse, possibilité de grossesse ou allaitement. Ont aussi été exclus les patients qui prenaient les médicaments suivants : 1) autres AINS (sauf l'aspirine jusqu'à concurrence de 325 mg die); 2) médicaments employés contre les ulcères (sauf si employés sur une base occasionnelle); 3) antibiotiques et ce, qu'ils soient employés seuls ou en association avec l'oméprazole, le lanzoprazole ou la ranitidine dans le cadre du traitement d'une infection à *Helicobacter pylori*; 4) anticancéreux (sauf le méthotrexate ou l'azathioprine employés pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde).

Interventions

Les patients recevaient soit une dose de célécoxib de 400 mg, deux fois par jour (la dose est de deux à quatre fois supérieure aux doses reconnues pour traiter respectivement l'arthrite rhumatoïde et l'ostéoarthritis), soit une dose d'ibuprofène de 800 mg, trois fois par jour ou encore une dose de diclofénac de 75 mg, deux fois par jour. Cette répartition aléatoire sur une base 2 : 1 : 1 a été effectuée par un système actif de messagerie vocale à la suite d'un tri informatisé. Le suivi s'est fait à la semaine 4, 13, 26 et ensuite aux 13 semaines. Les patients pouvaient ainsi recevoir un minimum de six mois de traitement.

Points évalués

Les complications potentielles de tous les ulcères du tractus gastro-intestinal (TGI) supérieur (saignement, perforation, obstruction) étaient identifiées et rapportées par les investiga-

teurs. Les effets indésirables et les données de laboratoire étaient aussi recueillis à chacune des visites médicales. En fait, une évaluation était requise pour tout signe d'hématémèse, de méléna, d'hypovolémie ou d'hypotension aiguë, de développement d'hypotension posturale, de tête légère ou de syncope, de saignement rectal, de développement d'une nouvelle anémie ou de diminution de l'hématocrite d'au moins 5 %, de développement de dyspepsie, de douleur abdominale, de nausées, de vomissements ou de saignements occultes. Tout ce qui pouvait être considéré comme changement significatif en ce qui concerne les tests de laboratoire, c'est-à-dire l'hématocrite, l'hémoglobine, l'azote uréique, la créatinine et l'ALT, était préalablement bien défini. Les auteurs ont aussi évalué l'impact de la prise ou non d'aspirine quant à l'incidence des effets indésirables.

Résultats

À la suite d'un traitement anti-inflammatoire d'une durée de six mois, les patients recevant le célécoxib ont été moins nombreux à présenter des complications d'ulcère au niveau du TGI supérieur ou un ulcère symptomatique que ceux sous AINS (0,76 % vs 1,45 % avec $p = 0,09$ et 2,08 % vs 3,54 % avec $p = 0,02$ respectivement). Des résultats similaires ont été obtenus chez les patients n'utilisant pas l'aspirine sur une base régulière (0,44 % vs 1,27 % avec $p = 0,04$ dans le groupe recevant le célécoxib et 1,4 % vs 2,91 % avec $p = 0,02$ dans le groupe recevant les AINS respectivement) pour les deux mêmes événements. Toutefois, la prise quotidienne d'aspirine a fait varier les résultats dans l'autre sens. En fait, peu de différences ont été notées quant à l'apparition de complications d'ulcère au niveau du tractus gastro-intestinal supérieur et d'ulcère symptomatique entre le groupe recevant le célécoxib et le groupe recevant les AINS (2,01 % vs 2,12 % avec $p = 0,92$ et 4,70 % vs 6,00 % avec $p = 0,49$ pour chacun). De plus, les patients du groupe célécoxib ont été moins nombreux à présenter des effets indésirables gastro-intestinaux ne rencontrant pas les critères diagnostiques de l'ulcère (voir Tableau I). On a aussi démontré une réduction des risques de saignement de même que des effets indésirables rénaux et hépatiques avec l'utilisation du célécoxib, alors qu'au contraire, les effets cardiovasculaires étaient comparables. Seuls les effets indésirables cutanés ont été plus nombreux à l'emploi du célécoxib. Il y a aussi eu plus de retraits dans le groupe diclofénac/ibuprofène que dans le groupe célécoxib en ce qui a trait aux effets indésirables et au manque d'efficacité du produit ($p = 0,01$ et 0,0005 respectivement).

Conclusion

Cette étude a démontré que chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde ou d'ostéoarthritis (sans comorbidité), le célécoxib, utilisé à des doses de 2 à 4 fois supérieures au dosage maximal thérapeutique, est associé à une incidence moindre d'événements liés au TGI supérieur que les AINS étudiés (ibuprofène et diclofénac) à des doses thérapeutiques standards pendant une période de 6 mois. On a aussi remarqué un taux plus faible de toxicité gastro-intestinale chez les patients ne prenant pas d'AAS de façon concomitante.

Cependant, cette étude n'a pas comparé l'efficacité du célécoxib aux doses thérapeutiques suggérées dans la monographie.

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement?	OUI. Les patients ont été assignés par un système de messagerie vocale interactif (ClinPhone) selon une liste générée par ordinateur. L'assignation aléatoire a aussi été stratifiée en fonction de la prise concomitante ou non d'aspirine.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été complété?	OUI. Tous les patients ayant abandonné pour diverses raisons ont été suivis pendant deux mois ou jusqu'à la fin de l'étude afin que l'équipe procède à une évaluation finale. Le suivi de six mois a été complété en entier pour tous les autres patients.
Les patients ont-ils été traités dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI
Les traitements ont-ils été à l'insu des patients, des médecins et des autres membres du personnel impliqués?	OUI. Théoriquement l'étude était à double insu, sauf dans le cas de trois patients (le premier fut dévoilé par le personnel au site même de l'investigation et les deux autres par le système de messagerie vocale interactif). Seul point non élucidé : deux des médicaments nécessitaient une prise biquotidienne alors que le troisième devait être pris à raison de trois fois par jour, alors, y avait-il un placebo pour la troisième dose? Si ce n'est pas le cas, on aurait pu deviner le traitement auquel les patients de ce groupe étaient assignés.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	OUI. En ce qui concerne le suivi et les conditions de référence médicale. Par contre, certains prenaient de l'AAS et d'autres pas, mais une stratification a été faite pour pallier cette différence. Par contre, on n'a pas tenu compte de la prise de glucocorticoïdes ou de médicaments modifiant le cours de la maladie arthriticoïde.

Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	En analysant le Tableau I, on constate que plus de 200 patients doivent être traités avec le célécoxib sur une base de six mois pour éviter l'apparition d'un seul ulcère gastrique ou duodénal. Quant aux effets indésirables, un patient sur 20 a ressenti moins de troubles gastro-intestinaux.
Quelle est la précision de l'effet évalué?	Le risque relatif d'avoir une complication du TGI supérieur avec le célécoxib, comparativement aux AINS, est de 0,56 (IC 95 %, 0,26 à 1,11). Cet intervalle croise le « 1 » ce qui nous indique que le risque pourrait être le même. Le risque relatif d'une complication du TGI supérieur jumelé aux ulcères symptomatiques est de 0,59 (IC 95 %, 0,38 à 0,94). Ici, les valeurs ne croisent pas « 1 » mais elles s'y approchent.

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de mes soins pharmaceutiques?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?	Il faudra considérer les critères d'inclusion et d'exclusion pour vérifier si les résultats s'appliquent effectivement à nos patients. Par contre, si on considère que les patients avec un trouble gastro-intestinal actif, une ulcération oesophagienne ou gastro-duodénale au cours des 30 derniers jours ou une histoire de chirurgie gastrique ou duodénale ont été exclus de l'étude, on croit pouvoir affirmer qu'une bonne majorité des patients pour lesquels les avantages théoriques du célécoxib sont les plus importants à considérer ont été retirés du cadre de l'étude.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été considérés?	OUI. On a vérifié la présence de toute lésion ou complication au niveau gastro-intestinal de même que les multiples effets indésirables retrouvés dans une incidence plus ou moins élevée selon le cas.
Est-ce que les bénéfices obtenus sont cliniquement significatifs?	NON. L'impact est plus ou moins important, la dose n'est pas appropriée et l'échantillon étudié, plus ou moins représentatif de la population à qui le médicament s'adresse (sauf en ce qui concerne le diagnostic de base). Par conséquent, il devient difficile d'appliquer ces résultats à la pratique.

Tableau I : Résultats principaux

	Célécoxib (n = 3 987)	AINS (n = 3 981)	RRR	RAR	NPT
Troubles gastro-intestinaux ne répondant pas à la définition d'ulcère	79 (1,98 %)	98 (2,46 %)	19,5 %	0,48 %	208
Ulcère gastro-duodénal ou complications d'ulcère gastro-duodénal	32 (0,8 %)	51 (1,28 %)	37,3 %	0,48 %	209
Effets indésirables par patient évalué					
Gastro-intestinaux	1 250	1 465	15 %	5 %	20
Hépatiques	24	93	74,2 %	1,7 %	58
Hématologiques	123	238	48,4 %	2,9 %	35
Rénaux	200	263	24,1 %	1,6 %	63
Cardio-vasculaires	37	39	5,3 %	0,05 %	1 936
Cutanés	298	163	82,5 %	3,4 %	30

RRR : réduction relative du risque; RAR : réduction absolue du risque; NPT : nombre de patients à traiter

Discussion et conclusion

Les inhibiteurs sélectifs de l'isoenzyme cyclooxygénase-2 (COX-2), nouvellement sur le marché, ont récemment fait l'objet de nombreuses études. Ces dernières avaient pour but de vérifier si le célécoxib, la première molécule de cette famille, avait effectivement moins d'effets indésirables, particulièrement en ce qui a trait à l'atteinte du TGI supérieur. C'est que le mécanisme d'action du médicament laisserait supposer une grande amélioration à ce niveau puisqu'on attribue souvent les effets indésirables des AINS réguliers à l'inhibition de la COX-1 qui est constitutive plutôt que seulement induite par l'inflammation comme c'est le cas pour la seconde.

Cette étude nous démontre que, même à doses supratherapeutiques (400 mg, deux fois par jour), le célécoxib est associé à une incidence inférieure d'effets indésirables gastro-intestinaux, rénaux, hépatiques et de saignements. En effet, on a remarqué 79 cas de troubles gastro-intestinaux sévères (qui ne sont pas des ulcères) et 32 cas d'ulcères gastro-duodénaux ou de complications de ces derniers sur une cohorte de 3 987 patients. Avec les AINS traditionnels, on a noté respectivement 98 et 51 cas. Par contre, en convertissant ces résultats en nombre de patients à traiter, on trouve qu'on évite ce problème chez un seul patient sur plus de 200 lors d'une période de traitement de six mois. Il pourrait par contre être intéressant de vérifier, par le biais d'une autre étude, l'impact de doses thérapeutiques (100 mg, deux fois par jour ou jusqu'à 200 mg, deux fois par jour) et ce, à plus long terme.

Quant aux autres effets indésirables, on trouve qu'on épargne un épisode de saignement chez un patient sur trente-cinq,

des troubles hépatiques divers chez un patient sur cinquante-huit, de l'inconfort gastro-intestinal chez un patient sur vingt et finalement des troubles rénaux chez un patient sur soixante-trois. Toutefois, on a observé plus d'effets indésirables cutanés chez les patients traités avec le célécoxib que chez ceux recevant le diclofénac ou l'ibuprofène. Bien que désagréables et incommodants, ces derniers sont de nature bénigne (rash, prurit, urticaire). Les personnes ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité aux inhibiteurs de la COX-2 ou aux sulfamidés étaient exclus de l'étude dès le départ.

Tous les patients avec des troubles gastro-intestinaux, rénaux, hépatiques ou de coagulation actifs étaient également exclus de l'étude. Or, ce sont les gens de cette population qui pourraient potentiellement le plus bénéficier des avantages du célécoxib pour soulager la douleur et l'inflammation importante (dans les cas où l'acétaminophène serait insuffisant).

Une dose d'aspirine inférieure à 325 mg par jour était permise et on a alors pu constater à nouveau que ce produit pourrait être ulcérogène. En effet, dans le groupe célécoxib, les patients n'utilisant pas d'AAS ont eu moins de complications d'ulcère au niveau du tractus gastro-intestinal supérieur que ceux traités avec l'AAS (0,44 % vs 2,01 %). Le même phénomène a été observé quant à la présence d'ulcères symptomatiques (1,4 % vs 4,7 %). Cette tendance s'est maintenue dans le groupe sous traitement d'AINS tant en ce qui concerne les complications (1,27 % vs 2,12 %) que les ulcères symptomatiques (2,91 % vs 6 %) (voir Tableau II).

Tableau II : Implication de l'AAS sur l'incidence d'ulcères symptomatiques et de complications d'ulcère

	Groupe célécoxib		Groupe diclofénac / ibuprofène	
	Complications d'ulcère (%)	Ulcères symptomatiques (%)	Complications d'ulcère (%)	Ulcères symptomatiques (%)
Tous les patients	0,76	2,08	1,45	3,54
Patients ne prenant pas d'AAS seulement	0,44	1,4	1,27	2,91
Patients avec prise concomitante d'AAS seulement	2,01	4,7	2,12	6

Les résultats de l'étude semblent valables si l'on se fie au devis (double insu, répartition aléatoire et stratification), mais on peut difficilement extrapoler ces résultats à toute la population souffrant d'arthrose ou d'arthrite rhumatoïde puisque ces patients nécessitent des traitements sur une plus longue période et à des doses plus faibles. Il aurait été souhaitable de réaliser l'étude dans un contexte plus réaliste. Il nous semble donc,

à la lumière des résultats obtenus, que les bénéfices des inhibiteurs de la COX-2 sont plutôt mitigés. D'autres études pourront le confirmer ou l'infirmer par la suite.

Cet article a été rédigé à l'automne 2000 dans le cadre du cours PHM 6504 - pharmacothérapie gériatrique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal.