

LES INHIBITEURS DE LA COX2 :
RECHERCHE FONDAMENTALE DE QUALITE,
MAIS UN INTERET CLINIQUE ET PHARMACOLOGIQUE A PROUVER

Professeur Bernard CALVINO
Laboratoire de Neurobiologie , CNRS UMR 7637, ESPCI, 10 rue Vauquelin 75005 PARIS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent la classe thérapeutique la plus prescrite dans le monde puisque les AINS représentent 5% des prescriptions dans les pays industrialisés. L'effet des AINS dépend essentiellement de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (PG) après blocage de la cyclo-oxygénase (COX), l'enzyme initiale de la chaîne de synthèse des PG.

Les études de séquençage de la COX ont permis de mettre en évidence deux isoformes, ayant une homologie structurale importante (environ 60% des acides aminés) avec des fonctions physiologiques très différentes : l'une, la COX1, est présente de manière constitutive et participe à l'homéostasie cellulaire alors que l'autre, la COX2, est inductible en particulier par un stimulus pro-inflammatoire et participe au développement de l'inflammation.

Par ailleurs, les deux isoformes de la COX sont exprimées de manière constitutive chez le rat dans les ganglions de la racine dorsale ainsi que dans les cornes dorsales et ventrales de la moelle épinière. Une approche pharmacologique a permis de montrer que seule la COX2, et pas la COX1, exprimée de manière constitutive dans la moelle épinière contribue de manière déterminante aux effets hyperalgiques générés à la périphérie par une inflammation ou au niveau du système nerveux central par la libération de substance P. Ces résultats mettent en évidence le rôle prioritaire joué par la COX2 dans le système nerveux central, au niveau spinal, dans la médiation des effets hyperalgiques liés à une lésion, par l'intermédiaire de la synthèse de PG (plus particulièrement la PGE2). Ils ouvrent des perspectives intéressantes sur le rôle des inhibiteurs spécifiques de la COX2 au niveau du système nerveux central, et non plus seulement au niveau périphérique.

D'un point de vue clinique, les AINS génèrent aussi 25% des effets indésirables déclarés à la pharmacovigilance, effets indésirables qui s'exercent notamment au niveau digestif, rénal et des plaquettes sanguines. Ces chiffres permettent de comprendre les enjeux scientifiques et économiques de ces molécules et notamment l'importance de la mise au point des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX2 ou coxibs).

Deux molécules inhibitrices de la COX2, le celecoxib et le rofecoxib, sont aujourd'hui commercialisés en France et ont obtenu leur AMM dans l'arthrose et, pour le celecoxib uniquement, dans la polyarthrite rhumatoïde. Dans ces deux pathologies il est actuellement clairement établi que ces deux molécules ont un effet antalgique comparable aux AINS de référence et un effet statistiquement supérieur au placebo. Par conséquent leur intérêt majeur réside dans une nette diminution de survenue d'effets indésirables de l'appareil digestif haut. De nombreux travaux dont deux réalisés sur un grand échantillon de patients rhumatologiques (études CLASS et VIGOR) ont statistiquement permis de révéler une baisse significative de la survenue d'ulcères gastro-duodénaux chez les patients traités par celecoxib et rofecoxib par comparaison avec les AINS de référence et un effet semblable mais non supérieur par comparaison avec le groupe placebo. Les données scientifiques disponibles actuellement ne permettent pas d'établir le risque cardiovasculaire lié aux coxibs. Les effets rénaux et hépatiques ne semblent pas majorés mais une meilleure tolérance des coxibs n'est pas démontrée.

Des perspectives futures concernant les inhibiteurs de la COX-2 intéressent leur action protectrice dans la survenue des cancers colo-rectaux avec de nombreuses études expérimentales en cours.