

LES AINS COX-2 SELECTIFS ET LE REIN

L'effet des antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) repose sur l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX), une des enzymes qui intervient dans la synthèse des prostaglandines. Il existe deux isoformes de la COX: la COX-1 et la COX-2.

- La COX-1 est constitutive, c'est-à-dire constamment présente, et ce, principalement au niveau des reins, de l'estomac et des plaquettes sanguines.
- La COX-2 est formée dans les cellules inflammatoires activées et est supposée intervenir dans la production des prostaglandines impliquées dans les processus inflammatoires.

Les AINS classiques inhibent aussi bien la COX-1 que la COX-2. Les AINS COX-2 sélectifs - jusqu'à présent le rofécoxib et le célécoxib - ont été développés dans l'espoir de diminuer les effets indésirables typiques des AINS classiques, en particulier au niveau de l'estomac et des reins [voir aussi Folia de juillet 2000].

Outre les problèmes gastro-intestinaux sur lesquels on attire en général le plus souvent l'attention, les AINS peuvent aussi entraîner des problèmes rénaux; il s'agit e.a. d'une diminution de la vitesse de filtration glomérulaire, de la vascularisation rénale, de l'excrétion de sodium et de potassium, avec comme conséquences possibles l'apparition d'oedèmes, une aggravation de l'insuffisance cardiaque, de l'hypertension et une hyperkaliémie. Ces effets surviennent principalement chez les patients chez qui les prostaglandines sont importantes pour maintenir la fonction rénale, tels les personnes âgées, les patients sous diurétiques, les patients atteints d'une insuffisance cardiaque ou d'une affection réno-vasculaire.

Que sait-on sur l'effet des AINS COX-2 sélectifs sur la fonction rénale?

Rôle de la COX-1 et de la COX-2 au niveau du rein

La COX-1 est présente en permanence au niveau du rein, et joue un rôle important dans le contrôle des échanges hydrosodés ainsi que des propriétés hémodynamiques.

Le rôle de la COX-2 au niveau du rein est pour le moment beaucoup moins clair. Des études chez l'animal et chez l'homme indiquent que la COX-2 serait aussi présente constamment au niveau du rein, mais y serait localisée en d'autres endroits que la COX-1. De plus, une étude réalisée chez le rat a montré une expression accrue de la COX-2 en cas de déplétion sodée. Il a dès lors été suggéré que la COX-2 jouerait un rôle dans la régulation du tonus vasculaire et dans les échanges hydrosodés, en particulier en cas de déplétion sodée et d'hypovolémie.

Un effet sur la fonction rénale a-t-il été décrit avec les AINS COX-2 sélectifs?

- Plusieurs études publiées récemment ont comparé l'effet sur la fonction rénale d'un traitement de 7 à 10 jours par le rofécoxib ou le célécoxib par rapport à celui d'un AINS classique; ces études étaient de petite taille et ont inclus entre autres des adultes en bonne santé sous régime hyposodé, et des personnes âgées soumises ou non à un tel régime. Dans la plupart de ces études, une diminution de l'excrétion de sodium et/ou de potassium et/ou de la vitesse de filtration glomérulaire a été observée tant avec les AINS classiques qu'avec le rofécoxib (12,5 ou 25 mg par jour) ou le célécoxib (400 ou 800 mg par jour). Dans certaines études, ces paramètres se sont toutefois normalisés en cas d'administration répétée.
- Les *Annals of Internal Medicine* ont décrit le cas d'un patient qui avait subi une transplantation rénale quelques années auparavant, et qui, en raison de problèmes de rejet, était traité par la ciclosporine; après instauration d'un traitement par le rofécoxib, une augmentation progressive de la créatinine sérique a été mise en évidence, suivie d'une normalisation à l'arrêt du rofécoxib.
- Des cas d'insuffisance rénale, ou des effets pouvant être dus à une action du célécoxib ou du rofécoxib sur le rein (par ex. oedèmes, hypertension, insuffisance cardiaque) ont été rapportés à différents centres de pharmacovigilance, par exemple au Royaume-Uni et en Australie. Les notifications faites au Centre Belge de Pharmacovigilance sont décrites plus loin dans ce même numéro des Folia.

Conclusion

Les données actuelles suggèrent que les AINS COX-2 sélectifs diminuent la fonction rénale et entraînent une rétention sodée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale préexistante et probablement aussi chez certaines personnes âgées qui présentent par exemple une hypovolémie. Les mêmes précautions en ce qui concerne les problèmes rénaux valent donc tant pour les AINS COX-2 sélectifs que pour les AINS classiques.

- D'après M. Stubanus et al.: Renal side effects of cyclo-oxygenase-type-2-inhibitor use (correspondence). *Lancet* **355**, 753 (2000)
- J. Rossat et al.: Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* **66**, 76-84 (1999)
- A. Whelton et al.: Effects of celecoxib and naproxen on renal function in elderly. *Arch. Intern. Med.* **160**, 1465-1470 (2000)
- S.K. Swan et al.: Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in the elderly persons receiving a low-salt diet. *Ann. Intern. Med.* **133**, 1-9 (2000)
- G. Wolf et al.: Acute renal failure associated with rofecoxib. *Ann. Intern. Med.* **133**, 394 (2000)
- In focus...Rofecoxib (Vioxx). *Current problems in Pharmacovigilance* **26**, 13 (2000)
- Celecoxib: early Australian reporting experience. *Austr. Adv. Drug Reactions Bulletin* **19**, 6 (2000)