

Celecoxib : étude des motifs de prescription en soins de ville au regard des indications thérapeutiques officielles

Celecoxib: a study of the disorders motivating its outpatient prescription in the light of its official therapeutic indications

Marquaille V¹, Rempp R², Dechamp C³, Lombard M⁴, Monier F⁵, Ott B⁶, Seiller F⁷, Weill G⁸

Résumé

Objectifs : Évaluer la conformité des prescriptions de celecoxib (Celebrex[®]) des médecins de ville du Bas-Rhin au regard des indications thérapeutiques mentionnées dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ; décrire la co-prescription de gastro-protecteurs en fonction des risques associés (âge, antécédents digestifs, utilisation conjointe de certains médicaments) et les motifs de choix préférentiel du celecoxib.

Méthodes : Un échantillon de prescriptions a été constitué par sondage aléatoire de 1% à partir de l'ensemble des prescriptions de celecoxib remboursées durant le 2^e trimestre 2001 à des sujets de plus de 30 ans par les trois caisses du régime général d'assurance maladie du Bas-Rhin. Les données issues des bases de remboursement ont été complétées par les réponses aux questionnaires adressés aux prescripteurs.

Résultats : Sur l'échantillon de 183 prescriptions constitué, 44,4% des prescriptions pour les patients de moins de 65 ans n'étaient pas conformes à l'AMM. Dans 73,2 % des cas, les médecins motivaient leur prescription par une meilleure tolérance gastrique. Les associations à des protecteurs gastriques concernaient 12,6 % des prescriptions étudiées. Elles n'étaient pas justifiées dans un tiers des cas.

Conclusion : Les prescriptions hors des indications officielles mises en évidence sont nombreuses et nécessairement coûteuses eu égard au prix élevé du celecoxib. Au regard des résultats d'études médico-économiques récentes, ne faudrait-il pas réserver le celecoxib aux seuls patients susceptibles d'en tirer bénéfice en terme de tolérance ?

Rev Med Ass Maladie 2003;34,3:167-173

Mots clés : celecoxib, indications thérapeutiques, co-prescriptions, anti-ulcéreux, autorisation de mise sur le marché.

Summary

Aims: To evaluate whether outpatient prescriptions of celecoxib (Celebrex[®]) in the Bas-Rhin respect the therapeutic indications mentioned in its label use (AMM) and to analyze both the concomitant prescription of gastro-protectors in relation to associated risk-factors (age, past history of gastrointestinal disorders, concomitant use of certain medications) and the reasons motivating the preferential choice of celecoxib.

Methods: We obtained our study sample by performing a 1% random survey of all prescriptions for celecoxib which were reimbursed during the second trimester of 2001 to patients aged more than 30 years by the three local health offices in the Bas-Rhin. The data obtained from the reimbursement databases were completed by answers to questionnaires sent to prescribing physicians.

Results: In the sample of 183 prescriptions studied, 44.4% of the prescriptions written for patients younger than 65 years were for off-label use. In 73.2% of the cases, prescribing physicians indicated that their prescriptions were intended to improve gastric tolerance. In 12.6% of the prescriptions studied, gastric protectors were concomitantly prescribed and in one-third of the cases, these prescriptions were not medically justified.

Conclusion: We found a large number of off-label prescriptions for celecoxib. Considering its high-cost, this off-label use is necessarily expensive for the public health insurance fund. In view of the results found in recent medico-economic studies, would it not be most appropriate to reserve celecoxib solely for patients who can best benefit from it in terms of improved tolerance?

Rev Med Ass Maladie 2003;34,3:167-173

Key words: celecoxib, therapeutic indications, co-prescriptions, anti-ulcer medications, label use.

¹ Pharmacien-conseil, Echelon local du service médical de Haguenau (CNAMTS).

² Médecin-conseil, Echelon local du service médical de Haguenau (CNAMTS).

³ Pharmacien-conseil, Echelon local du service médical de Strasbourg (CNAMTS).

⁴ Pharmacien-Conseil, Echelon local du service médical de Sélestat (CNAMTS).

⁵ Médecin-conseil, Echelon local du service médical de Strasbourg (CNAMTS).

⁶ Médecin-conseil, Echelon local du service médical de Sélestat (CNAMTS).

⁷ Médecin-conseil chef de service, Direction régionale du service médical d'Alsace-Moselle (CNAMTS).

⁸ Médecin-conseil régional, Direction régionale du service médical d'Alsace-Moselle (CNAMTS).

Adresse pour correspondance : Dr Véronique Marquaille, Echelon local du service médical de Haguenau (CNAMTS), 120b Grand'Rue, BP 245, F-67504 Haguenau cedex.
E-mail : veronique.marquaille@elsm-haguenau.cnamts.fr

INTRODUCTION

Le celecoxib, anti-inflammatoire inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), a une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France depuis mai 2000¹. Il a été inscrit en novembre 2000 sur la liste des médicaments remboursables par l'Assurance Maladie. Les indications médicales du celecoxib, telles qu'elles figurent au résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l'AMM², sont le traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde et celui de l'arthrose. La nouveauté du produit réside dans son activité spécifique anti-COX2 par rapport aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) d'action non sélective. Le traitement journalier par celecoxib a un coût d'un montant quatre fois supérieur aux AINS non sélectifs tels que le diclofenac et l'ibuprofène³.

Les AINS classiques inhibent les deux isoformes de la cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2) ce qui empêche la synthèse des prostaglandines. Les effets bénéfiques des AINS seraient attribuables à l'inhibition de la COX-2. Les complications et risques seraient dus à l'inhibition de la COX-1. Cette hypothèse implique que l'inhibition spécifique de la COX-2 pourrait, à efficacité égale, diminuer la morbidité et les coûts associés aux traitements préventifs des effets iatrogènes imputables aux AINS non sélectifs [1]. Le celecoxib a une efficacité similaire à celle du naproxène 500 mg sur l'amélioration de la douleur dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde, et une différence significative d'efficacité avec un placebo [2]. Des études ont mis en évidence une efficacité identique du celecoxib 200 mg et du diclofenac 150 mg dans l'arthrose du genou, et par ailleurs une meilleure tolérance et une meilleure sécurité en terme de risques digestifs [3].

Cette meilleure tolérance gastrique par rapport aux AINS classiques [2, 3-5] a été mise en avant par les fabricants et promoteurs du celecoxib.

Ainsi, un récent rapport de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés [6] montrait que le celecoxib, occupait en 2001 la troisième place des médicaments en montant remboursé par le régime général d'Assurance Maladie (125 millions d'euros).

L'objectif de notre étude était de connaître et d'évaluer les motifs des prescriptions de celecoxib remboursées par le régime général aux bénéficiaires des trois caisses primaires d'Assurance Maladie (CPAM) du département du Bas-Rhin. L'objectif secondaire

de l'étude était de connaître la fréquence et les motifs de la co-prescription de protecteurs gastriques (inhibiteurs de la pompe à protons, antihistaminiques de type II, prostaglandines).

MÉTHODE

1. Schéma d'étude

Nous avons sélectionné par tirage aléatoire sur la base des données de remboursement des trois CPAM du Bas-Rhin un échantillon des prescriptions de celecoxib destinées à des patients de plus de 30 ans. Pour chaque patient de l'échantillon, un questionnaire standardisé a été adressé par courrier postal aux médecins qui avaient établi la prescription de celecoxib afin de recueillir des données médicales sur le patient et sur les motifs de ladite prescription. À partir de ces mêmes bases et pour ces patients sous celecoxib, nous avons recherché les autres médicaments prescrits en association par les mêmes médecins sur la même période.

2. Population étudiée

Le dispositif de codage des médicaments permet de repérer les prescriptions de celecoxib (100 mg ou 200 mg) présentées au remboursement (le taux de codage est supérieur à 90 %). La population source était constituée de l'ensemble des prescriptions de celecoxib remboursées au cours du 2^e trimestre 2001 par les trois caisses primaires du régime général de l'Assurance Maladie du Bas-Rhin (Haguenau, Sélestat, Strasbourg). Nous avons exclu les prescriptions destinées aux patients âgés de 30 ans et moins, la prévalence de l'arthrose étant faible (de l'ordre de 1 %) dans cette tranche d'âge. En effet, celle-ci a été principalement étudiée chez les personnes de plus de 35 ans et varie en fonction de l'articulation atteinte et selon que l'on considère les signes cliniques ou radiologiques [7, 8] ; aux États-Unis, la prévalence de l'arthrose est estimée entre 0,8 et 1,5 % chez les personnes de 24 ans et moins [9].

L'échantillon a été constitué par tirage aléatoire de 1 % des prescriptions de celecoxib remboursées à des patients de plus de 30 ans. Nous n'avons retenu que la première prescription de celecoxib remboursée pour un patient donné, estimant que le motif de prescription serait le même pour toutes les ordonnances. Ainsi à chaque prescription de celecoxib correspondait un patient différent.

¹ Noms de spécialité : Celebrex[®] 100 ou 200 mg (laboratoire Pharmacia-Pfizer) ; Avis d'octroi d'autorisation de mise sur le marché du Celebrex[®] du 24 mai 2000 (JO 29 sept. p. 226).

² Cf. art. R. 5135 c. santé publ.

³ Coût du traitement journalier par celecoxib (Celebrex[®] 200 mg) : 1,17 à 2,35 € ; par diclofénac (Voltarène LP[®]) : 0,34 € (75 mg) / 0,45 € (100 mg) ; par ibuprofène (Advil 200[®]) : 0,084 à 0,504 €.

Nous avons analysé les prescriptions en distinguant les patients âgés de plus de 65 ans des sujets plus jeunes, en raison des facteurs de risque à prendre en compte chez les patients de plus de 65 ans en cas de prescription d'AINS classiques et de celecoxib.

3. Recueil des données

Les requêtes sur les bases de remboursement ont permis d'obtenir des données anonymes concernant le patient (âge, sexe) et certaines co-prescriptions, en particulier les gastro-protecteurs (inhibiteurs de la pompe à protons – IPP, antihistaminiques de type II – anti-H₂ ou prostaglandines) et les médicaments dont l'association augmentait le risque ulcérogène (AINS, corticoïdes, aspirine). Ces données ont été complétées par les éléments recueillis à l'aide d'un questionnaire (*cf. supra*). Les questions étaient ouvertes et portaient sur le motif du choix de cette molécule, la posologie, la durée de traitement, l'affection à l'origine de la prescription, les antécédents médicaux du patient en particulier digestifs. En cas de non-réponse, les médecins ont été interrogés une deuxième fois, par téléphone cette fois-ci.

4. Traitement des données

L'exploitation des données a été faite dans les règles de confidentialité fixées par la Commission nationale de l'informatique et des libertés.

Le test du khi² ou le test t de Student ont été utilisés pour comparer les différents groupes avec un seuil de signification fixé à 5 %. Les intervalles de confiance ont été calculés pour un risque d'erreur $\alpha = 5 \%$. Le traitement des données et les calculs ont été réalisés avec le logiciel SPSS®.

5. Analyse des résultats

L'évaluation des prescriptions a été faite au regard des recommandations validées mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'AMM du celecoxib. Nous avons utilisé les termes « selon l'AMM » ou « hors AMM » pour exprimer la conformité ou la non-conformité des indications à celles énoncées dans le RCP. Selon l'AMM, le celecoxib est indiqué dans « *le soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde* ». Nous avons estimé que les prescriptions pour spondylarthrite ankylosante étaient conformes à l'AMM. En effet, cette affection habituellement traitée par les AINS, présente les mêmes caractères nosologiques que la polyarthrite rhumatoïde [10]. Nous avons inclus dans les arthroses (coxarthroses, gonarthroses,...) les déformations des doigts et des orteils ainsi que les discopathies dégénératives. Toutes les prescriptions motivées par une autre affection étaient considérées « hors AMM ».

Les antécédents d'affections digestives considérés comme importants étaient les ulcères gastro-duodénaux, les hémorragies digestives, le reflux gastro-œsophagien. Nous avons classé les autres troubles digestifs parmi les antécédents mineurs et considéré qu'un âge supérieur à 65 ans était un facteur de risque en soi justifiant la co-prescription d'un protecteur gastrique. La prescription concomitante d'un médicament dont l'association était déconseillée avec un AINS classique en raison de son potentiel ulcérogène (corticoïdes, autres AINS, aspirine) justifiait également l'utilisation d'un protecteur gastrique.

RÉSULTATS

1. Population et caractéristiques socio-médicales

Au cours du second trimestre 2001, les caisses primaires du Bas-Rhin ont remboursé 21 342 prescriptions de celecoxib, dont 2,2 % à des patients de 30 ans et moins, 48,5 % à des patients de 31 à 65 ans et 49,3 % à des patients de plus de 65 ans. Après tirage au sort parmi les 20 853 prescriptions destinées à des patients de plus de 30 ans (*cf. supra* § Méthode), notre échantillon était composé de 207 prescriptions destinées à 207 sujets différents. Les médecins prescripteurs n'ont pas répondu pour 24 de ces prescriptions (dont 13 concernaient des patients de plus de 65 ans), soit un taux de non-réponse de 12 %, comparable dans les deux tranches d'âge ($p < 0,05$). L'étude a donc porté sur 183 prescriptions destinées à 183 patients différents, dont 91 âgés de 31 à 65 ans et 92 de plus de 65 ans.

Parmi les 183 patients, 51 (27,9 % \pm 6,5 %) n'avaient aucun antécédent digestif, 96 (52,5 % \pm 7,2 %) avaient souffert de gastrites, et 23 (12,6 % \pm 4,8 %) de troubles digestifs importants (17 d'ulcères gastro-duodénaux et 6 d'hémorragies digestives). Dans 13 cas (7,1 % \pm 3,7 %), le renseignement n'a pu être obtenu.

Nous avons relevé une prescription faite à un patient avec insuffisance hépatique sévère et une prescription faite à un patient atteint d'entérocolopathie inflammatoire. Ces deux affections sont des contre-indications explicitement mentionnées dans le RCP du celecoxib.

2. Durée du traitement

Les prescripteurs ont indiqué la durée du traitement par celecoxib pour 150 des 183 patients. Elle était supérieure à 20 jours pour 75 % (\pm 9,5 %) des patients de plus de 65 ans, et supérieure à 90 jours pour 32,5 % (\pm 10,3 %) d'entre eux. La médiane,

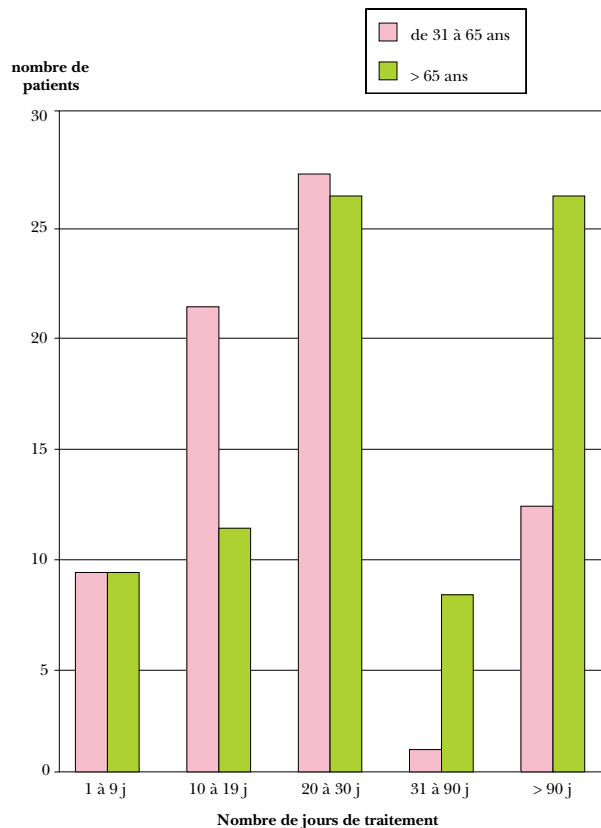


Figure 1. Répartition des sujets selon la durée du traitement par celecoxib et la tranche d'âge (n = 150).

pour cette tranche d'âge, était à 45 jours et à 30 jours pour les patients plus jeunes (Figure 1). La durée du traitement par celecoxib était plus longue chez les sujets plus âgés ($p < 0,05$).

3. Affections motivant la prescription et conformité à l'AMM

Le médecin a répondu sur le motif de la prescription dans 169 cas sur 183. Le motif n'était pas renseigné pour 14 prescriptions (dix destinées à des sujets âgés de 31 à 65 ans et quatre à des sujets de plus de 65 ans). Chez les patients de 31 à 65 ans, le celecoxib était prescrit en dehors des indications thérapeutiques de l'AMM dans 44,4 % ($\pm 9,8$ %) des cas. Chez les sujets de plus de 65 ans, cette proportion était de 14,8 % ($\pm 7,4$ %). Les prescriptions hors AMM étaient significativement plus fréquentes chez les patients de 65 ans et moins ($p < 0,05$). Pour ceux-ci, dans 24,7 % ($\pm 9,4$ %) des cas, le médecin a déclaré avoir prescrit du celecoxib pour traiter une affection traumatique. Ces affections représentaient 55 % des motifs de prescription hors AMM, toutes tranches d'âges confondues. Chez les plus de 65 ans, la principale indication motivant la pres-

cription était l'arthrose dans 81,8 % ($\pm 8,1$ %) des cas. Pour 14,8 % ($\pm 7,4$ %) des patients de cette classe d'âge, les médecins ont déclaré avoir prescrit cette molécule en dehors des indications de l'AMM (Tableau I).

Tableau I
Répartition des sujets traités par celecoxib selon leur âge et la conformité des prescriptions aux indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), 2^e trimestre 2001, Bas-Rhin (n = 169)^a

Indications thérapeutiques	Patients traités par celecoxib			
	de 31 à 65 ans		> 65 ans	
	Nombre	%	Nombre	%
Conformes aux indications AMM	45	55,6	75	85,2
Arthrose	42	51,9	72	81,8
Polyarthrite rhumatoïde	3	3,7	3	3,4
Non conformes aux indications AMM	36	44,4	13	14,8
Autres affections rhumatologiques	11	13,6	5	5,7
Affections traumatiques	20	24,7	7	8,0
Autres	5	6,1	1	1,1
Total	81	100,0	88	100,0

^a Les indications n'étaient pas renseignées par le médecin pour 14 patients.

4. Motifs du choix du celecoxib préférentiellement à un AINS classique

Quelle que soit la classe d'âge, les motifs de choix de ce médicament les plus fréquemment invoqués par les médecins étaient la tolérance digestive (97 cas) et l'intolérance à un autre AINS (37 cas). Ces deux motifs étaient avancés pour 73,2 % ($\pm 6,4$ %) des prescriptions sans qu'il y ait de différence entre les classes d'âges pour ces deux motifs ($p > 0,05$). Dans deux cas, le médecin a indiqué avoir prescrit le celecoxib à la demande du patient et dans quatre cas, de l'avoir fait en raison du caractère innovant des inhibiteurs de la COX-2. Dans neuf cas, le celecoxib était préféré à un autre AINS en raison de l'âge du patient (Tableau II).

Tableau II
Répartition des motifs donnés par les médecins au choix du celecoxib, selon l'âge (n = 183) 2^e trimestre 2001, Bas-Rhin.

Motif	Prescriptions à des patients ^a			
	de 31 à 65 ans		> 65 ans	
	Nombre	%	Nombre	%
Tolérance digestive	53	58,2	44	47,8
Intolérance à un autre AINS	18	19,8	19	18,1
Efficacité	6	6,6	8	8,7
Prescriptions associées	5	5,5	12	13,0
Autres	4	4,4	11	11,9
Non renseigné	11	12,1	111	11,9

^a Plusieurs motifs de choix pouvant être donnés pour une même prescription, le total est supérieur à 183.

5. Co-prescriptions de gastro-protecteurs

La prescription de gastro-protecteurs se justifie par l'existence d'antécédents digestifs, la prise de médicaments ulcérogènes ou par l'âge du patient (> 65 ans). Dans 23 cas (12,6 % \pm 4,8 %), nous avons observé des co-prescriptions de protecteurs gastriques. Il s'agissait de prescriptions d'IPP dans 19 cas, d'anti-H₂ dans trois cas et de prostaglandines dans un cas. Pour 21 de ces 23 co-prescriptions, le médecin avait signalé l'existence d'antécédents digestifs (Tableau III). Dans 14 cas, la prescription associée d'un protecteur gastrique s'adressait à un patient sans antécédent digestif ou avec des antécédents digestifs mineurs. La moitié de ces 14 patients était âgée de 65 ans ou moins. Parmi ces 21 prescriptions, le celecoxib avait été prescrit dans quatre cas hors AMM. Parallèlement, parmi les 23 patients (12,6 % \pm 4,8 %) pour lesquels les médecins ont signalé des antécédents digestifs graves, 17 n'avaient pas eu de prescriptions de gastro-protecteurs.

Tableau III
Répartition des sujets ($n = 21$) sous association de celecoxib et de médicaments gastroprotecteurs en fonction de l'âge et des facteurs de risques associés.

Facteurs de risques	Association de celecoxib et gastro-protecteurs ^a chez des patients		
	de 31 à 65 ans	> 65 ans	Total
Antécédent digestif			
Aucun	0	2	2
Mineur ^b	7	5	12
Important ^c	3	3	6
Antécédent digestif et prescription associée déconseillée			
Mineur avec prescriptions associées ^d	1	0	1
Total	11	10	21

^a Inhibiteurs de la pompe à protons, prostaglandines et antihistaminiques de type II.

^b Tous les troubles digestifs autres que les antécédents importants (voir ^c).

^c Ulcères gastro-duodénaux, hémorragies digestives, reflux gastro-œsophagien.

^d Co-prescription ulcérogène (corticoïdes, autres AINS, aspirine).

DISCUSSION

La moitié des prescriptions de celecoxib était destinée à des patients de 65 ans ou moins. Chez ces patients, l'étude a montré que plus d'une prescription de celecoxib sur trois n'était pas conforme aux indications de l'AMM. De plus, 23 co-prescriptions de gastro-protecteurs accompagnaient le celecoxib. Dans un tiers des cas, elles n'étaient pas motivées par un facteur de risque associé.

1. Limites de l'étude

Les données recueillies ne portaient que sur le régime général, soit 90 % de la population couverte dans le Bas-Rhin⁴. En France, le celecoxib est délivré sur prescription médicale exclusivement ; la base de remboursement de l'Assurance Maladie donne donc un reflet assez exact de la consommation en ambulatoire (le taux de codage était de 96,6 % au 2^e trimestre 2001 dans le Bas-Rhin). Aux Etats-Unis, le celecoxib est un produit d'automédication, ce qui rend difficile les analyses tant sur les affections à l'origine des prescriptions que sur le profil des patients et leur devenir.

L'exclusion de l'étude des patients de 30 ans et moins, justifiée par la faible prévalence de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde dans cette tranche d'âge [7-9] a sans doute eu pour effet de minorer le nombre de prescriptions hors AMM.

En raison des facteurs de risques liés à l'âge qui entourent les prescriptions d'AINS, nous avons réparti les sujets de l'échantillon en deux classes d'âge (30 à 65 ans et plus de 65 ans). Des résultats différents dans ces deux classes d'âge, tels que la proportion de prescriptions en conformité avec l'AMM, ont pu ainsi être mis en évidence.

Le recueil des données concernant le contexte médical a été fait sur un mode déclaratif. Ce mode de recueil de l'information est source de biais dans la mesure où les renseignements sur les prescriptions observées étaient donnés par les prescripteurs eux-mêmes. En toute logique, les médecins ont pu avoir tendance à amplifier les arguments en faveur du choix du celecoxib (antécédents digestifs, intolérance à un autre AINS).

Ce sont d'ailleurs très majoritairement ces motifs qui ont été évoqués par les prescripteurs pour préférer le celecoxib à un AINS classique (73,2 % des cas) et ce quel que soit l'âge du patient.

2. Conformité aux indications thérapeutiques officielles du celecoxib

Les prescriptions de celecoxib aux patients de 65 ans et moins n'étaient pas conformes aux indications officielles données par l'AMM dans plus d'un cas sur trois (et dans 15 % des cas chez les sujets de plus de 65 ans). L'arthrose était la principale indication traitée (82 % des cas), ce qui est cohérent avec les données épidémiologiques sur la prévalence de cette maladie [9]. Plus de la moitié des prescriptions hors AMM ont été établies dans le cadre d'affections traumatiques aiguës. Parallèlement, les

⁴ Source : Union régionale des caisses d'assurance maladie d'Alsace. Données sur l'environnement socio-économique et sanitaire de l'URCAM. Décembre 2000.

durées de prescription, estimées au travers des déclarations des médecins, étaient significativement moins longues chez les patients de 65 ans et moins. La brièveté des traitements suggère fortement des affections à caractère aigu, ce qui corrobore indirectement les déclarations des médecins traitants. La tolérance digestive a été mise en avant comme principal critère de choix du celecoxib de préférence à un AINS classique, et cela, quelle que soit la tranche d'âge. Cependant le questionnaire ne permettait pas de déterminer s'il s'agissait d'une tolérance digestive observée cliniquement par le médecin ou d'une meilleure tolérance digestive espérée compte tenu des particularités du celecoxib à cet égard. Le fabricant du celecoxib a en effet développé son plan de promotion et de communication vers les médecins autour de la tolérance digestive du celecoxib [2-5], avec, semble-t-il, une certaine efficacité commerciale si l'on s'en tient aux statistiques des remboursements de médicaments [6, 11].

Après la date de lancement de notre étude, une polémique s'est engagée quant à la réalité de cette meilleure tolérance gastrique du celecoxib [12, 13]. En septembre 2000, était publiée l'étude CLASS (*celecoxib long term arthritis safety study*) [14]. Cette étude post AMM, financée par les fabricants du celecoxib, largement citée et publiée, concluait que les inhibiteurs de la COX-2, comparés à des AINS classiques (ibuprofène et diclofenac), provoquaient moins d'effets indésirables digestifs. En réalité, ces résultats ne concernaient que les six premiers mois de deux essais distincts comparant, l'un l'ibuprofène au celecoxib sur 15 mois, l'autre le diclofenac au celecoxib sur 12 mois. En fin d'essai, l'incidence des ulcères compliqués de perforation, de saignement ou de sténose, était similaire entre les trois médicaments. P. Jüni *et al.* [15] ont critiqué la présentation tronquée de l'étude et la publication de résultats biaisés. Cela a conduit l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) à annoncer dans une lettre aux prescripteurs que « *les données de pharmacovigilance montrent que les coxibs présentent le même profil qualitatif d'effet indésirable que les AINS conventionnels* » [16].

Peu après, une méta-analyse concluait à nouveau à l'avantage du celecoxib en matière de tolérance digestive [17]. Cette méta-analyse reprenait, parmi les neuf études analysées, l'étude CLASS [14], sévèrement critiquée, et les études de Simon [2], Emery [4] et Bensen [5], principaux supports argumentaires des visiteurs médicaux présentant le celecoxib aux médecins.

Les observations sur la tolérance gastrique du celecoxib étaient faites après seulement douze semaines de traitement. Par ailleurs, surtout pour l'étude CLASS, étaient exclus les patients avec antécédent d'ulcères gastriques, ce qui rendait incertaine l'extra-

polation des résultats de cette étude aux patients à haut risque digestif.

Dans notre étude, chez les personnes de plus de 65 ans, dans 13 % des cas, la prescription de celecoxib était motivée par la présence de prescriptions associées (corticoïdes, AINS, aspirine). Or, Scheiman [18] a montré que dans l'étude CLASS, pour le celecoxib comparé à l'ibuprofène ou au diclofenac, le défaut de signification à six mois sur les incidences de complications d'ulcères était dû à la non-exclusion des patients sous aspirine faible dose (< 325 mg/j), qui représentaient 21 % de la population de l'étude. L'utilisation concomitante d'aspirine, même à faible dose, faisait disparaître l'effet protecteur du celecoxib. Il semble bien, d'après ces résultats, que les prescriptions associées d'aspirine, même à dose anti-agrégante, et vraisemblablement d'autres AINS, ne pouvaient justifier le choix du celecoxib pour les patients âgés de notre étude.

Récemment, Chan et coll. [19] ont voulu renforcer la démonstration d'une plus grande sécurité des coxibs en sélectionnant préférentiellement des patients à haut risque d'ulcère gastrique ou duodéal. L'étude a montré que, chez ces patients, l'utilisation du celecoxib était comparable à l'association diclofenac-oméprazole en terme d'efficacité sur la douleur et de sécurité par rapport au risque de récurrence hémorragique. L'association de gastro-protecteurs ne serait donc pas nécessaire avec le celecoxib.

Au-delà de l'éventuelle remise en cause des arguments favorables au celecoxib en terme de risque de complication gastro-intestinale, nous ne saurions exclure les considérations d'ordre économique. Le coût du traitement journalier par celecoxib est environ quatre fois supérieur au coût de traitement par AINS non sélectifs. Cependant, ces coûts ne peuvent pas être pris seuls en compte. Il faudrait en effet évaluer les éventuelles économies générées par la sécurité d'emploi en terme de risque digestif du celecoxib. Sur ce point, Scheiman [18] relevait dans les publications récentes une prise de conscience accrue de la nécessité de tenir compte de l'évolution clinique des patients pour compléter les évaluations d'efficacité et de sécurité des études. Un modèle – *The Arthritis Cost Consequence Evaluation System* (ACCES) – a été élaboré pour comparer l'impact économique du celecoxib comparé à d'autres traitements (AINS, seuls ou associés à des gastro-protecteurs) [20]. Ce modèle a été utilisé notamment en Suède et en Norvège, démontrant la supériorité économique du celecoxib et un ratio coût/efficacité favorable. Une étude canadienne a conclu que les AINS en monothérapie présentaient le moindre coût, et que le ratio devenait plus favorable au celecoxib chez les patients à risque digestif [21].

Très récemment, le ministère de la Santé français a exprimé le souhait que la population cible d'un nouveau médicament mis sur le marché ne soit pas constituée de tous les patients éligibles aux indications, mais uniquement des patients qui pourraient tirer de ce produit un bénéfice supérieur à celui escompté par l'utilisation d'un médicament plus ancien. En ce sens, Belknap [22] a rapporté le cas des patients pour lesquels l'aspirine restait le traitement de référence dans la prévention secondaire des événements cardio-vasculaires. Pour ces patients sous aspirine nécessitant de surcroît un traitement par AINS, le choix préférentiel d'un inhibiteur de la Cox-2 n'apporterait aucun bénéfice en terme de sécurité d'emploi. L'analyse médico-économique réalisée par Fendrick [21] a conclu que la stratégie thérapeutique la moins coûteuse était de limiter l'utilisation des coxibs aux patients à haut risque digestif et aux personnes âgées de plus de 75 ans sans facteur de risque additionnel.

Les co-prescriptions de gastro-protecteurs (IPP, prostaglandines, anti-H₂) concernaient 12,6 % des patients sous celecoxib dans notre étude. Sept prescriptions associées n'étaient pas motivées par l'existence de facteurs de risque. De plus, sept associations de celecoxib à des gastro-protecteurs n'étaient motivées que par l'âge supérieur à 65 ans des patients. Au regard des résultats des études randomisées et des analyses médico-économiques [17-19, 21], ces associations ne seraient pas justifiées. Ainsi, la majorité des co-prescriptions des gastro-protecteurs seraient discutables, et seules seraient justifiées les associations chez les personnes âgées avec antécédents digestifs importants. En effet, les événements digestifs importants conduisent à une morbidité et une mortalité accrue chez les patients arthrosiques. Certes, l'ensemble des études randomisées et des méta-analyses suggèrent que l'usage des coxibs permet d'espérer réduire les risques digestifs liés aux AINS [17, 19] mais d'autres études sont nécessaires pour vérifier si les associations d'inhibiteurs de la COX-2 avec des IPP ou du misoprostol peuvent totalement éliminer le risque des complications d'ulcères chez les patients à multiples facteurs de risques [19] (23 patients de notre étude présentaient des antécédents digestifs importants). Compte tenu du coût financier du celecoxib et à la lumière des analyses économiques récentes, ne faudrait-il pas en restreindre l'utilisation aux seuls patients à haut risque, c'est-à-dire aux patients-cibles susceptibles d'espérer un gain en terme de tolérance de ce nouveau médicament ?

Remerciements

Nous tenons à remercier le Dr Jacques Schick et M^{me} Béran-gère Montagnier, respectivement pharmacien-conseil chef de service et chargée d'étude statistique à la direction du service médical d'Alsace-Moselle (CNAMTS).

RÉFÉRENCES

- Hochberg MC. Treatment of Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis with Cox 2-Selective inhibitors: a managed care perspective. *Am J Manag Care* 2002; 8:S502-17.
- Simon LS, Weaver AL, Graham DY et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis - A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1921-8.
- McKenna F, Borenstein D, Wendt H, Wallemark C, Lefkowitz JB, Geiss GS. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 2001;30:11-8.
- Emery P, Zeidler H, Kvien TK et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomized double-blind comparison. *Lancet* 1999;354:2106-11.
- Bensen WC, Fiechtner JJ, McMillen JI et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999;74:1095-105.
- Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. MEDIC'AM. Les médicaments remboursés par le régime général au cours des années 2000 et 2001. Paris : CNAMTS, juin 2002.
- Peterson IF. Occurrence of osteoarthritis of the peripheral joints in European populations. *Ann Rheum Dis* 1996;55:659-64.
- Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases. *Rheumatology* 2000; 39 Suppl 2:3-12.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of Arthritis-United States 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:334-6.
- Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61 Suppl 3:8-18.
- Rosenthal MB, Berndt ER, Donohue JM et al. Promotion of drugs to consumers. *New Engl J Med* 2002;346:498-505.
- Manipulation of data in favour of COX 2 - inhibitors in CLASS and VIGOR. *Arznei-Telegramm* 2001;32:87-8.
- Prescrire (rédaction). Ulcères graves sous celecoxib. *Rev Prescr* 2002;22,230:512.
- 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, 10:1247-55.
- Jüni P, Rutjes A, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002; 324:1287-8.
- Agence française de sécurité sanitaire des produits. Lettre aux professionnels de santé ; Recommandations sur la prescription et la surveillance d'un traitement par coxib. AFSSAPS, 28 juin 2002 / URL:(<http://www.afssaps.fr>).
- Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 2002;325:619-23.
- Scheiman JM. Gastrointestinal outcomes: evidence for risk reduction in patients using coxibs. *Am J Manag Care* 2002;8:S518-28.
- Chan FKL, Hung LCT, Suen BY, Wu JOY, Lee K.C., Leung VKS et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104-10.
- Pettitt D, Goldstein JL, Mc Guire A, Schwartz JS, Burke T, Maniadas N. Overview of the Arthritis Cost Consequence Evaluation System (ACCES): a pharmacoeconomic model for celecoxib. *Rheumatology* 2003;39, suppl 2:33-42.
- Fendrick AM. Cost-effective use of NSAIDs: issues pertinent to coxib use in managed care. *Am J Manag Care* 2002; 8:S529-41.
- Belknap S. Les études concernant les effets cardiovasculaires des inhibiteurs sélectifs de cox-2 donnent des résultats incertains. *EBM Journal* 2003;33:15.