

## Actualités EGORA

### **L'action analgésique d'un inhibiteur de COX-2 n'est pas seulement liée au blocage de cette enzyme.**

Cyclooxygenase-2 induction after oral surgery does not entirely account for analgesia after selective blockade of cyclooxygenase 2 in the preoperative period. Fornai M et al. Anesthesiology, 2006;104 :152-157. Dr Loic Tual

Il est actuellement admis que l'inhibition concomitante des cyclo-oxygénase COX-1 et COX-2 n'est pas indispensable à l'analgésie, la COX-1 assurant des fonctions homéostatiques alors que la COX-2 est une enzyme inductible en cas « d'agression » et donc responsable de la synthèse de prostaglandines impliquées dans la nociception postopératoire. La seule inhibition de la COX-2 s'est montrée aussi efficace que celle non spécifique des AINS. Le site d'action de ces inhibiteurs de COX-2 donnés en préopératoire, peut être la prévention périphérique de l'hyperalgésie en réduisant la stimulation des nocicepteurs polymodaux ou bien une action médullaire par l'élévation du seuil d'excitabilité des neurones de la corne postérieure. Pour préciser l'importance de l'inhibition de la COX-2 dans l'action analgésique de ces inhibiteurs et leur site d'action, les auteurs ont recruté 60 patients pour une étude randomisée en double aveugle. Ces patients devaient subir l'ablation d'une dent de sagesse sous anesthésie locale. Les patients recevaient 1 h avant la chirurgie, un placebo, 50 mg de rofécoxib ou 550 mg de naproxène. La douleur était évaluée toutes les 30 minutes par une EVA sur 100 mm. Un cathéter de microdialyse était implanté en peropératoire pour doser les taux de prostaglandine E2 (PGE2) au niveau du site opératoire. De plus, des fragments de gencive étaient prélevés immédiatement après l'extraction dentaire et à la 4e heure postopératoire, pour un dosage semi quantitatif de l'ARN messager (ARNm) des COX-1 et 2.

L'intensité de la douleur a augmenté dans le groupe placebo jusqu'à atteindre son acmé à la 180e minute postopératoire (T180 EVA 44 +/- 5,9 mm). Rofécoxib et naproxène ont réduit l'intensité moyenne de la douleur à moins de 20 mm à tous les temps de mesure et de manière équivalente. Concernant les taux de PGE2, le premier dosage à T90 montre des concentrations élevées dans le groupe placebo (426,8 +/- 61,1), non différentes dans le groupe rofécoxib (370,6 +/- 27,5), alors qu'elles sont abaissées dans le groupe naproxène (113,8 ± 41,1). Le rofécoxib abaisse de manière significative la concentration de PGE2 à la 150e minute, puis de manière équivalente au naproxène par la suite. Concernant le dosage d'ARNm dans le groupe placebo, à T0 seul l'ARNm de la COX-1 est dosé. Ce dosage est non modifié à T240 mais associé à une expression de COX-2. Les profils d'expression d'ARNm étaient identiques sous naproxène ou rofécoxib, à T0 et à T240.

Un inhibiteur sélectif de COX-2 est aussi efficace pour contrôler la douleur postopératoire qu'un AINS. Le blocage sélectif de la COX-2 n'interviendrait donc qu'à la phase tardive de l'analgésie. Le mode d'action de ces inhibiteurs à la phase précoce reste à découvrir.

## **Cox2, AINS et risque gastro-intestinal: premiers résultats de l'étude CADEUS**

N Moore. Journées Francophones de Pathologie Digestive. Mars 2006. Paris.  
Dr Charles Hagège

De Septembre 2003 à Août 2004, 46 454 patients ont été inclus, pour un quart traités par rofécoxib et célécoxib et pour moitié par AINS classiques (AINSc). Les utilisateurs de coxibs et AINSc avaient  $63,7 \pm 13,5$  et  $49,5 \pm 16,3$  ans respectivement, étaient pour 67,5 et 63,2% des femmes, 60% et 28% retraités, 36 et 18% avaient des antécédents digestifs. Une prévention des lésions digestive était co-prescrite avec 25,7% des coxibs et 23,7% des AINSc. Les profils d'utilisation du célécoxib et du rofécoxib étaient identiques. Sur les 46 454 patients avec un suivi médian de 75 jours après la délivrance du médicament, 21 événements digestifs ont été validés : 1 hémorragie digestive haute pour les coxibs, 3 pour les AINSc, 3 hémorragies digestives basses pour les coxibs, 1 pour les AINSc, 8 ulcères non compliqués pour les coxibs, 5 pour les AINSc. Au total, l'incidence des hospitalisations pour ces événements étaient de 0,51 ‰ pour les coxibs et de 0,39 ‰ pour les AINSc.