

**CERTIFICAT OPTIONNEL :**  
**Du Saule au Coxibs**

---

Questions générales :

**1- Quelles sont les différences entre la Cyclo-Oxygénase (Cox)-1 et la Cox-2 ?**

**2- Les inhibiteurs de la Cox-1 sont-ils tous antiagrégants plaquettaires ?**

**3- Les inhibiteurs de la Cox-2 sont-ils antiagrégants ?**

Questions spécifiques concernant l'article de Mukherjee *et al.* :

**4- Quel est le principe de la méthodologie ?**

**5- Quelle est l'hypothèse de travail ?**

**6- Quel est le principal biais méthodologique de l'analyse des données ?**

7- **Que pensez-vous de la conclusion de l'article ?**

8- **Qu'aurait-il fallu faire ?**

9- **Pensez-vous qu'il soit licite d'associer de l'aspirine à faible dose avec un anti-Cox 2 ?**

## CORRIGES

---

### Questions générales :

#### **1 Quelles sont les différences entre la Cox-1 et la Cox-2 ?**

La Cox-1 est une enzyme constitutive qui assure la production de prostaglandines essentielles aux fonctions rénales, digestives et à l'homéostasie vasculaire. Elle est inhibée par les AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens) et l'aspirine. La Cox-2 est une enzyme inductible dont l'activité peut être multipliée par un facteur allant de 10 à 80. Elle est impliquée dans la réponse inflammatoire, le contrôle de la mitogénicité et la croissance cellulaire, la transduction du signal régulant l'ovulation. C'est une enzyme d'adaptation. Elle est inhibée par les glucocorticoïdes, les AINS et l'aspirine à fortes doses.

#### **2 Les inhibiteurs de la Cox-1 sont-ils tous antiagrégants plaquettaires ?**

Non. Il faut distinguer les AINS et l'aspirine. Les AINS sont des inhibiteurs compétitifs et réversibles de la Cox-1. Ils ont un effet antiagrégant plaquettaire réversible et très variable. Il n'existe pas d'effet de classe. Les AINS les plus antiagrégants sont le naproxène et l'ibuprofène. L'aspirine inhibe de façon irréversible la Cox-1 (acétylation de la sérine en position 529). Ceci permet de bloquer la synthèse de thromboxane A<sub>2</sub>, agent pro-thrombogène et d'inhiber l'agrégation plaquettaire (d'environ 30 %).

#### **3 Les inhibiteurs de la Cox-2 sont-ils antiagrégants ?**

Non. Ils n'ont aucun effet antiagrégant plaquettaire. En revanche, l'effet de la Cox-2 sur la peroxydation des lipides et sur la production de PGI<sub>2</sub> (Prostaglandine I<sub>2</sub>) pourrait avoir un effet antiathérogène par le biais d'une action pléiotrope sur la dysfonction endothéliale, la peroxydation lipidique, et la rupture de plaque.

### Questions spécifiques concernant l'article de Mukherjee *et al.* :

#### **4 Quel est le principe de la méthodologie ?**

C'est le principe de la méta-analyse qui permet de synthétiser les résultats des essais thérapeutiques répondant à une question thérapeutique donnée. La question posée ici étant de savoir si les inhibiteurs de la Cox-2 ont un effet cardiovasculaire délétère.

#### **5 Quelle est l'hypothèse de travail ?**

L'hypothèse est que l'absence d'inhibition de la synthèse de TxA<sub>2</sub> (Thromboxane) et l'inhibition de la production de prostacycline d'origine endothéliale (effet vasodilatateur, et antiagrégant) puisse favoriser la thrombogénèse et donc la survenue d'accident artériel aigu (accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde).

#### **6 Quel est le principal biais méthodologique de l'analyse des données ?**

Les patients sélectionnés dans les études sous Cox-2 sont des patients à haut risque cardiovasculaire. Ils sont plus âgés, plus hypertendus que ceux du groupe contrôle et sont tous porteurs d'une maladie inflammatoire chronique. D'ailleurs, 4 % d'entre eux avaient une indication de l'aspirine en prévention secondaire et presque la moitié des événements cardiovasculaires ont été constatés chez ces patients. Les patients du groupe contrôle sont des patients issus d'étude de prévention primaire qui ont un risque cardiovasculaire beaucoup plus faible et n'ont donc rien à voir.

**7 Que pensez-vous de la conclusion de l'article ?**

Elle ne répond pas à la question posée et ne fait que semer le doute.

**8 Qu'aurait-il fallu faire ?**

Faire une méta-analyse en identifiant le type de traitement anti-inflammatoire non stéroïdien utilisé dans les groupes dits «contrôles» (c'est-à-dire ceux ne prenant pas d'anti-Cox 2). En effet, certains AINS ont un effet antiagrégant plaquettaire réversible dont l'efficacité est voisine de celle de l'aspirine (en particulier le naproxène qui a servi de comparateur). [C'est en fait l'objet du papier de Konstam *et al.* (Circulation 2001 ; 104 : 2280-88).]

**9 Pensez-vous qu'il soit licite d'associer de l'aspirine à faible dose avec un anti-Cox 2 ?**

Oui lorsqu'il existe une réelle indication chez des patients à haut risque cardiovasculaire. Mais il convient de se méfier du risque gastrotoxique et du risque d'insuffisance rénale aiguë.

---