



numéro 10
décembre 1999

Notes sur les technologies de la santé en émergence

Les inhibiteurs de la COX-2 pourraient-ils jouer un rôle dans le traitement et la prévention de la maladie d'Alzheimer?

La technologie

Le célécoxib (Celebrex^{MD}) et le rofécoxib (Vioxx^{MD}) sont les premiers d'une nouvelle classe d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) portant le nom d'«inhibiteurs de la COX-2». En tant qu'anti-inflammatoires, ils sont approuvés dans le traitement d'affections telles que l'arthrose. Les effets indésirables à long terme des AINS plus anciens ont été l'un des principaux facteurs ayant mené à l'émergence et à l'étude des inhibiteurs de la COX-2 en tant que solution de rechange possible aux AINS courants. Les inhibiteurs de la COX-2 pourraient causer moins d'effets indésirables gastro-intestinaux, comme les ulcères, que les AINS classiques. Pour le moment, ce n'est que sur le plan des marqueurs d'évolutivité, comme les signes d'ulcère décelés par endoscopie, qu'on a noté une amélioration. Il reste encore à recueillir suffisamment de données montrant une réduction clinique des ulcères symptomatiques et des épanchements sanguins gastro-intestinaux.

Les inhibiteurs de la COX-2 font actuellement l'objet d'évaluations contre diverses affections; on étudie entre autres leur utilité dans le traitement et la prévention de la maladie d'Alzheimer (MA).

Stade de la réglementation

Le célécoxib est approuvé au Canada pour le soulagement à court et à long terme des signes et symptômes de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte. Un autre inhibiteur de la COX-2, le rofécoxib (Vioxx^{MD}), vient de recevoir son avis de conformité de Santé Canada. Le rofécoxib est indiqué pour le traitement à court et à long terme de l'arthrose, pour le soulagement de la douleur chez les adultes et pour le traitement de la dysménorrhée primaire^a.

Groupe cible

«La MA se définit comme une maladie neurologique dégénérative caractérisée par une perte des facultés intellectuelles, un accroissement de la propension aux troubles de l'émotivité, et un déclin graduel de la personnalité»¹. Deux types de lésions cérébrales, les enchevêtrements neurofibrillaires et les plaques séniles, caractérisent le processus pathologique sous-jacent à la MA². La prévalence de la MA au Canada est de 5,1 % chez les personnes de 65 ans et plus. Elle va en croissant à l'intérieur de ce groupe selon la tranche d'âge : de 2,4 % chez les 65 à 74 ans, elle atteint 34,5 % chez les 84 ans et plus. Dans l'ensemble, le ratio femme:homme est de 2,1, mais il grimpe à 2,9 chez le groupe des patients les plus âgés³. La MA est responsable de près des deux tiers de tous les cas de démence au Canada³. La plupart des autres cas sont des cas de démence vasculaire⁴. Également, la démence vasculaire et la maladie d'Alzheimer sont fréquemment présentes en même temps chez un patient; on parle alors de démence mixte⁴.

Traitements actuels

Plusieurs agents ont été étudiés et se sont révélés efficaces dans le traitement symptomatique de la MA; le degré d'amélioration obtenu a toutefois été modeste^b. On ne connaît aucun traitement pour lequel il a été démontré définitivement qu'il pouvait prévenir la MA ou en réduire la probabilité, ou encore ralentir la progression de la maladie.

Coût potentiel/taux d'utilisation

Une étude économique récente a permis de constater que les coûts annuels au Canada pour un patient qui souffrait de la MA variaient entre 9451 \$ pour la maladie de moindre intensité, et 36 794 \$ pour la maladie à un stade

^a Une évaluation de l'OCCETS sur l'efficacité des inhibiteurs de la COX-2 dans le traitement de l'arthrose sera publiée au début de la prochaine année.

^b Consulter le compte rendu de l'OCCETS à venir intitulé «Le traitement de la maladie d'Alzheimer: une analyse comparative

avancé⁵. Les principaux facteurs entraînant ces coûts sont le placement des patients en établissement (environ 50 % de tous les patients souffrant de la MA vivent en établissement de soins) ainsi que la supervision et les soins directs non payés. Une étude de coûts prudente a permis d'estimer que les coûts économiques nets de la démence au Canada avaient été de 3,9 milliards de dollars en 1991⁶. Si on ajoute à cela certains coûts indirects, la facture pourrait s'élever à plus de 5 milliards de dollars⁵. En raison du vieillissement de la population canadienne, le nombre de patients atteints de la MA aura plus que triplé entre 1991 et 2031 si on ne découvre pas de mesures préventives efficaces contre cette maladie. Selon les chiffres de population estimés pour 1998, plus de 3,7 millions de Canadiens pourraient être admissibles à un traitement préventif contre la MA. En 2010, plus de 4,8 millions de Canadiens auront plus de 65 ans⁷ et pourraient être admissibles au traitement préventif. Bien qu'on connaisse certains facteurs de risque de la MA (p. ex. l'âge et les antécédents familiaux), on ignore le moment optimal où des mesures préventives contre la maladie devraient être instaurées.

Activités dans le domaine

Beaucoup de recherches sont actuellement menées dans le but de déterminer les bienfaits possibles des AINS et, en particulier, des inhibiteurs de la COX-2, contre la MA. Une bonne partie des études effectuées à ce jour ont été des études animales et des études *in vitro* qui visaient à établir l'efficacité potentielle ainsi que le mode d'action des médicaments administrés. On est à évaluer, dans le cadre d'un essai de deux ans mené à double insu et contrôlé par placebo, si l'ibuprofène est efficace pour retarder la progression des symptômes cognitifs chez les personnes présentant un affaiblissement de leurs facultés cognitives relié à l'âge et qui sont des sujets à risque quant à la MA⁸. Un autre essai mené à double insu et contrôlé par placebo vise à déterminer, à l'aide du rofécoxib, si un inhibiteur de la COX-2 peut prévenir la MA⁹.

D'autres anti-inflammatoires font également l'objet d'évaluations. Ils comprennent la prednisone, la colchicine et l'hydroxychloroquine¹⁰⁻¹². Plusieurs médicaments ayant un effet sur des mécanismes non inflammatoires sont aussi à l'étude. Par exemple, les effets d'une œstrogénothérapie sont actuellement évalués dans le cadre de trois essais multicentriques prospectifs contrôlés à répartition aléatoire². On tente également de déterminer le potentiel de la vitamine E et du donépézil comme agents de prévention de la MA¹³.

D'autres mesures préventives potentielles pourraient amener certains bienfaits. Comme un grand nombre de

cas de démence sont causés par une maladie cérébro-vasculaire ou encore comportent une composante cérébro-vasculaire, un espoir scientifiquement fondé existe quant au fait qu'un traitement à l'aide d'un antihypertenseur, d'un inhibiteur de la HMG-CoA réductase et(ou) d'un anticoagulant pourrait réduire l'incidence de démence⁴. Cependant, on ne dispose pas non plus de preuves à l'appui de cette hypothèse.

Évaluation des données

A. AINS

Plusieurs indications existent à l'effet que la MA pourrait mettre en jeu un processus inflammatoire chronique^{1,14,15}. Les données cliniques les plus probantes concernent le grand nombre d'études épidémiologiques démontrant que les anti-inflammatoires, en particulier les AINS, retardent ou atténuent l'expression clinique de la MA¹⁶⁻¹⁹ ou encore ralentissent le processus de déclin relié à la maladie¹⁸. Ces études ont été menées dans divers pays, avec des médicaments qui incluaient tant des AINS que des stéroïdes et de la dapsone, et chez des patients arthritiques ou non, selon des méthodes cas/témoins ou de type démographique¹⁹.

Une synthèse des résultats de 17 études épidémiologiques a permis de conclure que l'emploi d'un AINS pourrait avoir un effet protecteur contre la MA¹⁹. La réduction du risque observée variait entre 35 % et 50 %. Depuis, les résultats de plusieurs autres analyses épidémiologiques ont été publiés; ces nouveaux résultats confirment en général la conclusion à laquelle on était arrivé avec l'étude de synthèse¹⁶⁻²⁰. Toutefois, certaines études n'ont pas permis de déceler d'effet significatif des AINS²¹⁻²⁴. L'une des principales difficultés dans l'évaluation de l'efficacité d'un traitement ou d'une mesure préventive de la MA réside dans l'absence de critères diagnostiques de référence parfaitement établis, difficulté qui se trouve amplifiée pour les cas incidents. Les critères cliniques de diagnostic de la MA sont hautement sensibles, mais résultent également en de nombreux résultats faussement positifs²⁵.

Les études épidémiologiques effectuées ont soulevé plusieurs questions et ont suscité plusieurs critiques :

- Biais d'évocation dans le cadre des études de type «entrevue», particulièrement pour une maladie comme la MA
- Utilisation de répondants autres que le patient (habituellement un membre de la famille proche), ce qui n'est pas considéré comme une façon très fiable de procéder²⁶
- Non-inclusion fréquente des AINS autres que ceux étudiés et qui auraient pu être pris par les patients

- Manque de contrôle quant au phénomène de confusion entre le contexte d'utilisation et le médicament (le contexte d'utilisation du médicament pouvant avoir influé sur les résultats plutôt que le médicament lui-même)
- Biais de survie possible pour les études fondées sur la prévalence des cas (les patients prenant des AINS pourraient être décédés plus tôt que ceux qui n'en prenaient pas)
- Manque de spécificité des diagnostics, particulièrement en ce qui a trait aux cas incidents
- Absence fréquente de vérification, dans le cadre des études longitudinales, de l'utilisation des AINS pendant toute la durée du suivi

Les études n'ayant permis de démontrer aucun bienfait des AINS peuvent également faire l'objet de critiques. Par exemple, la puissance de l'étude de *in t Veld*²² était probablement insuffisante pour permettre d'établir une association²⁷. L'étude de Beard et de son groupe pouvait comporter un biais de sélection (la présence ou l'absence d'une affection ayant pu influencer sur le ratio d'incidence approché)²¹. Également, la définition de l'exposition aux AINS employée dans cette dernière étude pourrait avoir eu pour effet de masquer certains bienfaits.

Un essai contrôlé à répartition aléatoire dans le cadre duquel on avait administré de l'indométacine a permis de constater que ce médicament avait eu un impact positif significatif sur le rythme de déclin de plusieurs aspects de la fonction cognitive²⁸. Cependant, la puissance de cet essai était insuffisante (44 sujets) et le taux d'abandons a été élevé (16/44) dans le groupe traité à l'indométacine²⁹. Un autre essai contrôlé à répartition aléatoire, de courte durée (sept jours), a révélé une amélioration de la mémoire à court terme chez des sujets âgés sains³⁰.

Bien que le mode d'action potentiel des AINS n'ait pas encore été élucidé, on croit qu'il pourrait faire appel à une suppression de l'activité microgliale plutôt qu'à un effet sur la formation des plaques séniles ou des enchevêtrements neurofibrillaires³¹. On constate invariablement des signes d'activation microgliale dans les lésions de la MA ou près de celles-ci². Bien que des analyses de laboratoire aient permis d'observer des signes d'inflammation, on n'a pas encore établi de modèle animal reproduisant convenablement le processus de la MA. Cet état de choses a fait obstacle aux recherches sur les mécanismes d'action possibles des médicaments et sur les stratégies de traitement et de prévention de la maladie. Des données d'analyses de laboratoire récentes s'inscrivent en faveur de possibles mécanismes médiés par la COX-2 (voir plus loin).

B. Inhibiteurs de la COX-2

À ce jour, on ne dispose d'aucun résultat d'essai clinique sur le rôle possible des inhibiteurs de la COX-2 dans le

traitement et la prévention de la MA; on s'attend toutefois à obtenir des données à cet effet sous peu. La plupart des données dont on dispose pour le moment proviennent d'analyses *in vitro* et d'expérimentations menées sur des animaux. Il y a une quantité substantielle de COX-2 dans les neurones du néopallium et de l'hippocampe d'un cerveau normal²⁹. La production de la COX-2, et non de la COX-1, pourrait être stimulée en contexte de MA²⁹. Des études effectuées à l'aide de cultures cellulaires et menées sur des animaux semblent indiquer que la COX-2 pourrait contribuer à la neurodégénération par des mécanismes apoptotiques^{10,11,32}. On a retrouvé la COX-2 en particulier dans les neurones dont l'axone endommagé présentait un enchevêtrement neurofibrillaire. Les inhibiteurs de la COX-2, par leur action contre cette dernière, pourraient donc agir sur les neurones autrement que sur le plan de la réaction gliale/inflammatoire¹⁰.

Questions d'implantation

Plusieurs obstacles ont rendu difficile l'établissement d'une preuve définitive de l'apport positif des AINS :

- Absence d'une liste exhaustive des facteurs de risque de la MA pour évaluer s'il y avait eu ou non effet protecteur
- Nécessité d'essais d'envergure qui pourraient devoir durer plusieurs années pour permettre de déceler une diminution de la probabilité de survenue de la MA
- Entente insuffisante quant aux paramètres d'évaluation adéquats des résultats du traitement
- Absence de données claires indiquant le moment optimal où le traitement devrait être instauré²⁹

Les effets indésirables à long terme des autres AINS ont été l'un des principaux facteurs ayant mené à l'émergence et à l'étude des inhibiteurs de la COX-2 en tant que solution de rechange possible aux AINS courants. Pour le moment, on ne dispose que de données provenant d'expérimentations animales ou d'expérimentations *in vitro*. Des essais cliniques sont nécessaires de même qu'une expérience prolongée avec ces médicaments pour qu'on puisse évaluer leur innocuité.

Les études dans le cadre desquelles on est à évaluer les inhibiteurs spécifiques de la COX-2 de même que les AINS courants non spécifiques devraient fournir les éléments permettant de déterminer si ces agents sont efficaces dans la protection contre la MA et/ou s'ils ont un impact sur le rythme de déclin des facultés cognitives

en contexte de MA déjà installée. Un ratio d'acceptabilité risques/bienfaits devrait être fixé pour permettre de déterminer l'utilité clinique des divers AINS¹⁴. Il pourrait être possible de comparer les divers agents et de faire ressortir les différences qu'il y a entre eux, dans la mesure où les paramètres d'évaluation des résultats seraient similaires et qu'on consignerait de façon complète tous les événements tant bénéfiques qu'indésirables. En même temps, les autres agents faisant l'objet d'une évaluation devraient être comparés à ces médicaments afin qu'on puisse trouver le traitement optimal. Toutefois, même si les études en cours permettent d'identifier certains agents pouvant se révéler utiles dans la prévention de la MA, le moment idéal d'instauration du traitement demeurera encore incertain. Certaines questions importantes sont donc toujours sans réponse :

- Combien d'années à l'avance le traitement devra-t-il être instauré pour exercer un effet protecteur?
- Un traitement entrepris plus tôt améliorera-t-il les bienfaits obtenus?
- Des doses plus faibles exerceront-elles les mêmes bienfaits?
- Les médicaments retarderont-ils la MA ou la préviendront-ils?
- Les médicaments seront-ils utiles à la fois pour la prévention et pour le traitement de la maladie?
- De quelle façon l'association de plusieurs stratégies thérapeutiques pourrait-elle se révéler bénéfique?

Finalement, bien que les inhibiteurs de la COX-2 semblent être des agents anti-inflammatoires aussi efficaces que les AINS classiques, on doit garder les points suivants à l'esprit :

- Des résultats d'essais de phase IV à répartition aléatoire ou effectués selon une méthodologie adéquate et montrant la supériorité des inhibiteurs de la COX-2 sur le plan des effets indésirables sont nécessaires.
- Les inhibiteurs de la COX-2 sont peu susceptibles de produire des effets bénéfiques quant à la prévention des événements cardio-vasculaires/cérébro-vasculaires, étant donné qu'ils n'exercent que peu ou pas d'activité inhibitrice sur la fonction plaquettaire. Cette constatation pourrait se révéler particulièrement importante lorsqu'on prend en considération l'âge des patients qui pourraient tirer profit d'un traitement préventif.

Références

1. Popovic M, Caballero-Bleda M, Puelles L, et al. Importance of immunological and inflammatory processes in the pathogenesis and therapy of Alzheimer's disease. **Intern J Neuroscience** 1998;95(3-4):203-236.
2. Brinton RD, Yamazaki RS. Advances and challenges in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. **Pharm Res** 1998; 5(3):386-398.
3. Canadian study of health and aging: study methods and prevalence of dementia. Canadian Study of Health and Aging Working Group. **CMAJ** 1994;150(6):899-913.
4. Patterson CJ, Gauthier S, Bergman H, et al. The recognition, assessment and management of dementing disorders: conclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia. **CMAJ** 1999;160(12 Suppl):S1-15.
5. Hux MJ, O'Brien BJ, Iskedjian M, et al. Relation between severity of Alzheimer's disease and costs of caring. **CMAJ** 1998;159(5):457-465.
6. Ostbye T, Crosse E. Net economic costs of dementia in Canada. **CMAJ** 1994;151(10):1457-1464.
7. United States Census Bureau. International Data Base. IDB Summary Demographic Data. **Canada demographic indicators: 1998 and 2010. Midyear population, by age and sex: 1998 and 2010 (population in thousands)**. [1 screen]. Available from: URL: <http://www.census.gov/cgi-bin/ipc/idbsum> [accessed 1999 Nov 16]
8. Small GW. **Anti-inflammatory treatment for age-associated memory impairment : a double-blind placebo-controlled trial** [protocol]. Alzheimer's Disease Education & Referral Center. Clinical Trials Database. Available from: URL: <http://www.alzheimers.org/trials/basicsearch.html> [accessed 1999 Oct 8]
9. Rickey T. **Physicians study whether "super-aspirin" prevents Alzheimer's** [press release] 1999 Nov 19. [2 screens]. Available from: URL: <http://www.rochester.edu/pr/releases/med/cox2.htm> [accessed 1999 Jun 9]
10. Pasinetti GM. Cyclooxygenase and inflammation in Alzheimer's disease: experimental approaches and clinical interventions. **J Neurosci Res** 1998;54(1):1-6.
11. Aisen PS, Pasinetti GM. Glucocorticoids in Alzheimer's disease. The story so far. **Drugs Aging** 1998;12(1):1-6.

12. Hendrie HC. Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease. **Am J Geriatr Psychiatry** 1998;6(2 Suppl 1):S3-18.
13. National Institute on Aging. **NIA News: Alzheimer's Disease Research Update. NIA launches national study to treat mild cognitive impairment - March 15, 1999.** [8 screens]. Available from: URL: <http://www.alzheimers.org.nianews/nianews19.html> [accessed 1999 Oct 26]
14. Flynn BL, Theesen KA. Pharmacologic management of Alzheimer disease part III: nonsteroidal antiinflammatory drugs - - emerging protective evidence? **Ann Pharmacother** 1999;33(7-8):840-849.
15. O'Banion MK. Cyclooxygenase-2: molecular biology, pharmacology, and neurobiology. **Crit Rev Neurobiol** 1999;13(1):45-82.
16. Rozzini R, Ferrucci L, Losonczy K et al. Protective effect of chronic NSAID use on cognitive decline in older persons. **J Am Geriatr Soc** 1996;44(9):1025-1029.
17. Breitner JC, Welsh KA, Helms MJ, et al. Delayed onset of Alzheimer's disease with nonsteroidal anti-inflammatory and histamine H2 blocking drugs. **Neurobiol Aging** 1995;16(4):523-530.
18. Rich JB, Rasmusson DX, Folstein MF, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease. **Neurology** 1995;45(1):51-55.
19. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. **Neurology** 1996; 47(2):425-432.
20. Stewart WF, Kawas C, Corrada M, et al. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. **Neurology** 1997; 48(3): 626-632.
21. Beard CM, Waring SC, O'Brien PC, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer's disease: a case-control study in Rochester, Minnesota, 1980 through 1984. **Mayo Clin Proc** 1998;73(10):951-955.
22. in 't Veld BA, Launer LJ, Hoes AW, et al. NSAIDs and incident Alzheimer's disease. The Rotterdam study. **Neurobiol Aging** 1998;19(6):607-11.
23. May FE, Moore MT, Stewart RB, et al. Lack of association of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and cognitive decline in the elderly. **Gerontology** 1992;38(5):275-279.
24. Henderson AS, Jorm AF, Christensen H, et al. Aspirin, anti-inflammatory drugs and risk of dementia. **Int J Geriatr Psychiatry** 1997;12(9):926-30.
25. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. **N Engl J Med** 1998;338(8):506-11.
26. Breitner JC. Exposure classification: the bugbear of dementia epidemiology. **Neurobiol Aging** 1998;19(6):613-614.
27. Mortimer JA. New findings consistent with Alzheimer's-NSAIDs link. **Neurobiol Aging** 1998;19(6):615-616.
28. Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. **Neurology** 1993;43(8):1609-1611.
29. Aisen PS, Davis KL. Anti-inflammatory therapy for Alzheimer's disease: a status report. **Int J Geriatr Psychopharmacol** 1997;1(1):2-5.
30. Bruce-Jones PN, Crome P, Kalra L. Indomethacin and cognitive function in healthy elderly volunteers. **Br J Clin Pharmacol** 1994;38(1):45-51.
31. Mackenzie IR, Munoz DG. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer-type pathology in aging. **Neurology** 1998; 50(4):986-990.
32. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. **FASEB J** 1998;12(12):1063-1073.

Ce résumé a été préparé par le Dr Nicolaas Otten.
Commentaire ou demande à l'auteur sont les bienvenus
(adresse électronique : nicko@ccohta.ca).

Des exemplaires additionnels peuvent être obtenus
par courrier électronique auprès de l'OCSETS :
pubs@ccohta.ca

ou à partir de notre site Web :
<http://www.ccohta.ca>