

Les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase de type 2: moins d'effets rénaux que les anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques?

A. Chiolero, G. Würzner et M. Burnier

Division d'hypertension et de médecine vasculaire, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

Résumé • Summary

Les prostaglandines ont un rôle important dans la régulation de l'hémodynamique rénale et de l'excrétion sodée. Ainsi l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) produit une vasoconstriction rénale et une rétention de sodium et de potassium. Dans certaines situations cliniques, une insuffisance rénale aiguë peut même survenir. L'action anti-inflammatoire et les effets rénaux des AINS classiques s'expliquent essentiellement par l'inhibition non spécifique de deux cyclooxygénases, la COX-1 et la COX-2. Récemment ont été développés des inhibiteurs hautement sélectifs de la COX-2, tels le célécoxib (Célébrex®) et le rofécoxib (Vioxx®) avec pour objectif de conserver une activité anti-inflammatoire et analgésique efficace tout en réduisant les risques de complications gastro-intestinales et rénales des AINS. S'il s'avère effectivement que ces nouveaux inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ont moins d'effets secondaires gastro-intestinaux, le profil des effets rénaux de ces nouveaux inhibiteurs ne diffère toutefois pas de celui des AINS traditionnels puisqu'ils produisent également une baisse de la filtration glomérulaire et une rétention de sodium et de potassium. La sécurité d'emploi des inhibiteurs de la COX-2 en ce qui concerne le tractus digestif ne doit donc pas faire oublier le risque de complication rénale chez les patients à risque.

Mots clés: Cyclooxygénase type 2 – Fonction rénale – Rénine – Excrétion sodée.

Prostaglandins play an important role in the regulation of renal hemodynamics and sodium excretion. Thus, the administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) induces a renal vasoconstriction and sodium and potassium retention. In some high risk patients, this may lead to acute renal failure. The anti-inflammatory and renal effects of conventional NSAIDs are mediated by the non-selective inhibition of two cyclo-oxygenases, COX-1 and COX-2. Recently, highly selective COX-2 inhibitors have been developed such as celecoxib (Celebrex®) and rofecoxib (Vioxx®). These drugs were designed to preserve the analgesic and anti-inflammatory properties of NSAIDs while reducing their gastro-intestinal and renal side effects. Selective COX-2 inhibitors have indeed less gastro-intestinal side-effects. However, their renal profile is comparable to that of non-selective inhibitors as they induce a decrease in glomerular filtration rate and a sodium and potassium retention. Thus, despite the good gastro-intestinal safety profile of selective COX-2, one should be careful with the use of these agents in high risk patients as they may induce similar renal complications as non-selective NSAIDs.

Key words: Cyclo-oxygenase 2 – Prostaglandins – Renal – Sodium – Hemodynamics – selective inhibitors – Celecoxib – Rofecoxib.

■ Introduction

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent une importante classe de médicaments qui présentent différentes activités pharmacologiques de type anti-inflammatoire, analgésique, antipyrétique et antiplaquettaire ainsi que des effets secondaires gastro-intestinaux et rénaux. Leur prescription est considérable, tout particulièrement pour le traitement des maladies rhumatismales telles que la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose. L'action des AINS s'explique essentiellement par l'inhibition non spécifique de l'activité cyclooxygénase de deux isoenzymes: la prostaglan-

dine endoperoxyde H synthase-1 (aussi nommée cyclooxygénase-1, COX-1) et la prostaglandine endoperoxyde H synthase-2 ou cyclooxygénase-2 (COX-2).

La COX-1 est présente de façon constitutive dans la plupart des tissus et participe notamment à la protection de la muqueuse gastro-intestinale par la synthèse de prostaglandines E₂ (PGE₂), à l'activité plaquettaire ou à la régulation du flux sanguin local par la synthèse de thromboxane A₂ (TXA₂) ou de prostacyclines (PGI₂, 6-keto-PGF_{1α}). La COX-2 est avant tout induite par certains stimuli qui augmentent son expression tissulaire, particulièrement lors d'une réponse inflammatoire où l'on peut voir son activité être augmentée de plus de vingt fois par rapport

à l'état basal.¹ C'est ainsi que l'on peut considérer que l'essentiel des prostaglandines synthétisées dans les réactions inflammatoires de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde est du à l'induction de la COX-2. Toutefois, il faut se garder de croire que la fonction des deux isoenzymes est aussi clairement partagée.² En effet, la COX-2 est également présente de manière constitutive dans certains tissus comme le cerveau et le rein.

Les différents AINS inhibent l'activité des deux isoenzymes, mais à des puissances différentes. Ainsi, l'aspirine inhibe plus la COX-1 que la COX-2 et, à faible dose, seule la COX-1 est bloquée. Ce n'est qu'à fortes doses que l'effet anti-inflammatoire de l'aspirine se révèle par l'inhibition de la COX-2. Le diclofenac et le piroxicam ont des effets marqués sur les deux isoenzymes.¹ Enfin, le meloxicam ou le nimésulide ont une sélectivité plus marquée pour la COX-2 que pour la COX-1 bien qu'à doses thérapeutiques, les deux enzymes soient inhibées.

Récemment sont apparus sur le marché des inhibiteurs hautement sélectifs de la COX-2,³ tels que le célécoxib (Célébrex[®]) et le rofécoxib (Vioxx[®]). L'objectif du développement de ces nouveaux médicaments était de conserver une activité anti-inflammatoire et analgésique efficace tout en réduisant les risques de complications gastro-intestinales, hémorragiques et rénales des AINS. En effet, au niveau de l'estomac et du duodénum, la synthèse de prostaglandines PGE₂, est réalisée essentiellement par la COX-1. Son inhibition par les AINS peut conduire à des gastrites et des ulcérations gastro-intestinales. Chez la personne âgée, 20 à 30% des hospitalisations et morts dues à la maladie ulcéreuse et ses complications sont associées à la prise d'AINS.^{3,4} Les inhibiteurs de la COX-2 ont pour particularité de bloquer efficacement l'activité de la COX-2 sans agir sur la COX-1 aux thérapeutiques recommandées. Dès lors, l'utilisation des COX-2 devrait réduire les effets secondaires gastro-intestinaux tout en conservant une activité analgésique et anti-inflammatoire.^{3,4}

On espérait ainsi que les inhibiteurs spécifiques de la COX-2 seraient sans effet sur la fonction rénale, hypothèse fondée sur l'idée que les prostaglandines importantes pour la régulation de la fonction rénale sont surtout synthétisées par la COX-1.² Le but de cet article est de présenter quelques données récentes permettant de cerner plus clairement le rôle physiologique des cyclooxygénases au niveau rénal et les répercussions rénales d'une inhibition spécifique de la COX-2.

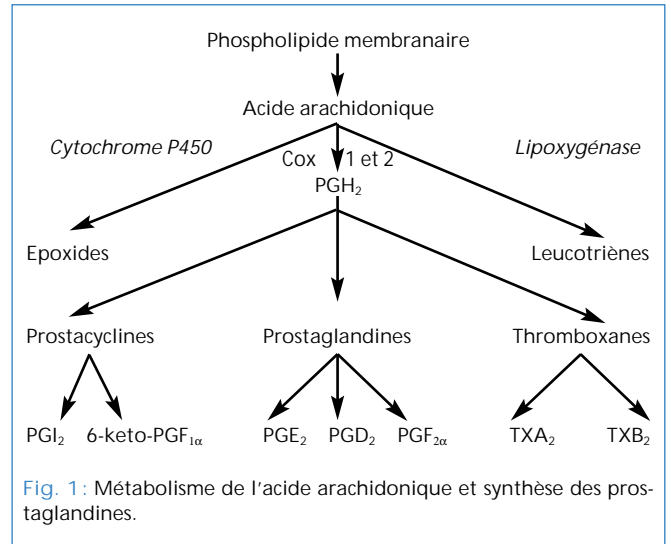
■ Localisation intra-rénale des cyclooxygénases (tableau I)

Les cyclooxygénases forment la voie principale du métabolisme de l'acide arachidonique au niveau du rein (fig. 1). Les deux isoenzymes y sont présentes et synthétisent des prostaglandines, dont on a démontré depuis maintenant une vingtaine d'années le rôle crucial pour la régulation de la fonction rénale.⁵⁻⁷ On a longtemps pensé que seule la COX-1 était importante pour la fonction rénale car c'est la forme la plus fortement exprimée dans le rein, particulièrement au niveau médullaire.⁸ De nombreuses données récentes sur la COX-2 ont remis en question cette prééminence.

Plusieurs études ont caractérisé la localisation intra-rénale de la COX-1 et de la COX-2 chez l'animal et chez l'homme.^{9,10} Chez le rat,⁹ sous un régime normosodé, les deux isoformes sont

Tableau I : Localisation des cyclooxygénases dans le tissu rénal (rat et humain) et modulation de leur expression lors de régime pauvre en sel ou de volume circulant efficace diminué (état hyperréninémique).⁸⁻¹⁴

	COX-1			COX-2		
	Rat	Humain	Déplétion sodée	Rat	Humain	Déplétion sodée
Glomérule	+	+	→		+	
Interstitium		+		+		
Branche ascendante de l'anse de Henle				+	(+)	↑
Macula densa				+	(+)	↑
Tube collecteur	++	++	→		+	



exprimées fortement au niveau de la médulla interne et plus faiblement au niveau de la médulla externe et du cortex. La COX-1 est présente dans les glomérules ainsi que le long du tube collecteur, alors que la COX-2 se trouve dans la macula densa, la partie ascendante de l'anse de Henle et, plus faiblement au niveau des tubes collecteurs de la médulla. Dans cette étude, les changements d'apports sodés n'ont pas modifié l'expression de la COX-1. Cependant, lors d'une déplétion sodée, l'expression de la COX-2 augmente au niveau de la macula densa et de la partie ascendante de l'anse de Henle comme l'a aussi démontré le groupe de Harris et coll.¹¹ Lorsque la diète est riche en sodium, l'expression de la COX-2 augmente au niveau de la médulla interne.¹¹ Il semble donc y avoir une corrélation inverse entre la consommation de sel et l'expression de la COX-2 au niveau cortical, alors que l'expression de la COX-1 au niveau médullaire est soit diminuée,⁸ soit maintenue⁹ lors d'un régime pauvre en sel. Dans le rein, il existe donc une forte compartimentalisation de l'expression des cyclooxygénases et par là même de la production de prostaglandines en fonction de l'apport sodé.

Les données disponibles semblent donc indiquer que l'adaptation de la fonction rénale à un régime pauvre en sel implique essentiellement la formation de prostaglandines au niveau cortical sous l'effet de la COX-2 alors qu'en cas de réplétion sodée les

prostaglandines médullaires, sous contrôle de la COX-1, semblent jouer un rôle prépondérant.

La localisation et l'expression des cyclooxygénases ne sont pas identiques dans les différentes espèces animales. En effet, chez l'homme, la COX-1 est exprimée au niveau des cellules endothéliales des vaisseaux pré- et post-glomérulaires.¹² Ces cellules synthétiseraient surtout des prostacyclines qui peuvent stimuler la sécrétion de rénine. Chez l'homme, la COX-2 est aussi mise en évidence dans les podocytes des glomérules, indiquant le possible rôle de la COX-2 dans la régulation de l'hémodynamique glomérulaire.¹² Alors que chez le rat, c'est essentiellement la COX-2 localisée dans la macula densa qui régulerait la sécrétion de rénine, chez l'homme, la COX-2 ne serait pas exprimée à cet endroit dans des conditions normales. Toutefois, une forte expression de la COX-2 a été mise en évidence au niveau de la macula densa chez des patients présentant une tubulopathie avec perte de sel (syndrome de Bartter) ainsi que chez un patient insuffisant cardiaque.¹³ Ces observations semblent donc confirmer l'importance de la COX-2 au niveau de la macula densa dans la régulation de l'activité du système rénine-angiotensine chez l'homme comme chez l'animal.

■ Cyclooxygénase-2 et activité de la rénine

Les prostaglandines jouent un rôle important dans la régulation de la sécrétion de rénine. De fait, les deux isoformes de la cyclooxygénase ont été identifiées au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire.¹⁰ L'inhibition spécifique de la COX-2 chez la souris abolit la sécrétion de rénine induite par un régime pauvre en sel,¹⁴ suggérant que la COX-2 est responsable de la synthèse des prostaglandines contribuant à la régulation de la production de la rénine. Le contrôle de la production, sécrétion et libération de la rénine se fait aussi par le biais de la NO synthase de type I présente également au niveau de la macula densa.^{10,14-16} Kurtz et coll.¹⁷ ont montré que l'inhibition du système rénine-angiotensine chez le rat s'accompagne d'une surexpression de la COX-2 au niveau de la macula densa. Ainsi l'activité de la COX-2 dans la macula densa ferait partie du rétrocontrôle négatif qu'exerce l'angiotensine II sur la sécrétion de rénine comme représenté schématiquement dans la figure 2.^{17,18} Dans un modèle d'hypertension rénovasculaire chez le rat, l'activité de la COX-2 est augmentée dans le cortex du rein sténosé et l'activité de la rénine peut être diminuée par l'inhibition spécifique de la COX-2 ce qui entraîne une diminution de la pression artérielle.¹⁹ L'ensemble de ces observations confirme donc le rôle essentiel des prostaglandines, et en particulier de la COX-2, dans la régulation de la sécrétion de rénine.

■ Prostaglandines et régulation de la fonction rénale

La contribution des prostaglandines à la régulation des multiples fonctions du rein est importante et complexe. Les prostaglandines jouent un rôle important dans le maintien de la perfusion rénale et dans le contrôle de la pression intraglomérulaire

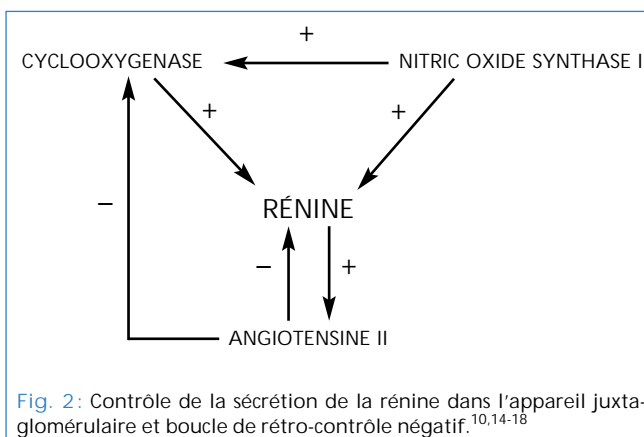


Fig. 2: Contrôle de la sécrétion de la rénine dans l'appareil juxtaglomérulaire et boucle de rétro-contrôle négatif.^{10,14-18}

par leurs effets sur les artéριοles afférentes et efférentes. En outre, les prostaglandines modulent l'excrétion urinaire de sodium et de potassium en agissant non seulement sur la filtration glomérulaire mais également sur la réabsorption tubulaire.⁷ Quelle est la contribution de la cyclooxygénase-2 dans ces effets hémodynamiques et tubulaires ?

En premier lieu, la COX-2 semble avoir un rôle important dans le développement du rein, du moins chez l'animal. Ainsi, les souris génétiquement modifiées qui ne possèdent plus le gène de la COX-2 développent des dysplasies rénales^{20,21} alors que celles qui sont déficientes en COX-1 présentent une néphrogénèse apparemment normale.²² Chez l'homme, la COX-1 est exprimée très tôt dans le rein fœtal, alors que la COX-2 ne l'est que tardivement, ce qui indique peut-être que chez l'homme, la COX-2 n'est pas aussi importante pour la néphrogénèse.¹² Néanmoins, exposé à des AINS in utero, un nouveau-né peut présenter des malformations au niveau rénal. Par ailleurs, l'expression de la COX-2 est fortement augmentée lors d'une perte importante de la masse rénale chez le rat alors que l'expression de la COX-1 n'est pas modifiée.²³ Cette observation suggérerait que la COX-2 participe au mécanisme d'hypertrophie compensatrice. En accord avec cette hypothèse, le même groupe a récemment observé que l'administration d'un inhibiteur sélectif de la COX-2 diminue l'hypertrophie rénale chez le rat diabétique.²⁴

Peu de travaux ont évalué l'impact de l'inhibition des COX-2 sur l'hémodynamique rénale chez l'animal. Chez des rats déplétés en sel par l'administration de furosémide, Gans et coll. ont montré l'innocuité d'une prise unique de DuP 697 (un inhibiteur sélectif de la COX-2 qui n'a pas été mis sur le marché) par rapport à une prise unique d'indométhacine qui a provoqué une baisse du débit sanguin rénal et augmenté la réponse vasculaire rénale à l'angiotensine II.²⁵

Plusieurs études récentes ont évalué les effets rénaux hémodynamiques et tubulaires des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 en comparaison avec un inhibiteur non spécifique chez l'homme. Nous avons comparé les effets du célécoxib 200 ou 400 mg 2 x / j à ceux du naproxène 500 mg 2 x / j chez 40 volontaires sains préalablement déplétés en sel.²⁶ Le premier jour, une diminution transitoire du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire a été observée dans les deux heures qui suivaient la prise de célécoxib à la dose de 400 mg. Une diminution du débit urinaire, de l'excrétion du sodium, du potassium et du lithium a également été démontrée dans les groupes traités. La rétention sodée était comparable avec le naproxène et le célécoxib. Au septième jour,

des effets similaires sur le débit urinaire et l'excrétion sodée ont été mis en évidence. Toutefois, aucune baisse soutenue de la filtration glomérulaire n'a été mise en évidence chez ces jeunes sujets malgré la déplétion sodée. Ceci est probablement lié à la courte demi-vie du célécoxib. Le célécoxib comme le naproxène ont provoqué une rétention de sodium significative sur les trois premiers jours de traitement.

Catilla-Lawson et coll.²⁷ ont également observé que le rofécoxib et l'indométhacine produisent une rétention sodée comparable pendant les trois premiers jours d'administration chez des personnes âgées en bonne santé.²⁷ Par contre, l'indométhacine a provoqué une baisse de la filtration glomérulaire ce qui n'était pas le cas du rofécoxib. Par ailleurs, l'incidence d'œdème des membres inférieurs était plus élevée dans les groupes traités par célécoxib ou rofécoxib que dans ceux traités par placebo dans les études évaluant l'effet anti-inflammatoire et analgésique des inhibiteurs de la COX-2, confirmant une probable rétention sodée.

Deux études ont été réalisées chez des personnes âgées mises sous un régime pauvre en sel.^{28,29} Dans l'étude de Swan,²⁸ soixante sujets âgés de 65 à 80 ans, dont la clairance à la créatinine se situait entre 30 et 80 ml/min, ont reçu soit de l'indométhacine 50 mg 3 x /j, soit du rofécoxib 12,5 mg 1 x /j ou 25 mg 1 x /j, soit un placebo. Après six jours de traitement, on note une baisse du débit de filtration glomérulaire respectivement de 10,4, 11,5 et 12,7% pour les trois groupes traités activement alors qu'aucun changement significatif n'a été trouvé avec le placebo. D'autre part, chez vingt-neuf personnes âgées en bonne santé, traitées soit par célécoxib 200mg 2 x /j pendant cinq jours puis par 400 mg 2 x /j pendant cinq jours, soit par naproxène 500 mg 2 x /j pendant dix jours, une baisse de la clairance à la créatinine plus marquée sous naproxène que sous célécoxib a été notée dès le premier jour.²⁹ Toutefois, les deux traitements ont freiné de manière similaire l'excrétion urinaire de PGE₂ et de 6-keto-PGF_{1α}. De plus, une diminution significative de l'excrétion urinaire du sodium a été observée le premier jour de traitement par naproxène et les deux premiers jours de traitement par célécoxib. Les résultats contrastés de ces deux études quant à l'effet sur le débit de filtration glomérulaire s'expliquent par les méthodes utilisées pour le mesurer, ainsi que par la durée d'action des deux inhibiteurs utilisés. En effet, dans la première étude,²⁸ la filtration glomérulaire était évaluée par la clairance du ¹²⁵I-iothalamate, sur une période de six heures. Cette méthode est précise et l'effet sur la filtration est mieux appréciable pendant les six premières heures après la prise du médicament. Dans la seconde étude,²⁹ la filtration glomérulaire a été évaluée par la clairance à la créatinine sur la base d'un recueil d'urine de 24 heures. Dans ce cas, une baisse transitoire de la filtration ne peut pas être mise en évidence, d'autant plus que l'inhibiteur de la COX-2 utilisé, le célécoxib, a une relative courte durée d'action et des effets transitoires sur la fonction rénale comme on peut le voir dans l'étude réalisée par notre groupe.²⁶

En résumé, les études rénales effectuées chez l'homme jeune ou âgé démontrent que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 produisent des effets rénaux hémodynamiques et tubulaires comparables à ceux des AINS conventionnels.

■ Effets secondaires rénaux des AINS

Bien que moins fréquentes que les complications gastro-intestinales, les altérations rénales liées à la prise d'AINS n'en

sont pas moins importantes et peuvent être soit « lésionnelles » soit fonctionnelles. Sur le plan lésionnel, la néphrite interstitielle aiguë et dans une moindre mesure la néphropathie membranaire, représentent les deux types de lésions histologiques rencontrées lors d'atteinte rénale aiguë consécutive à la prise d'AINS. Plus rarement, la prise continue d'AINS peut provoquer des néphrites interstitielles chroniques et des nécroses papillaires pouvant aboutir à des insuffisances rénales terminales.⁵

L'atteinte fonctionnelle du rein représente la forme la plus fréquente de complication rénale des AINS. Elle survient surtout dans certaines situations cliniques à risque par exemple chez la personne âgée ou chez des patients présentant déjà une insuffisance rénale chronique ou lorsque le volume circulant efficace est diminué (insuffisance cardiaque, cirrhose hépatique, prise chronique de diurétiques (fig. 3). Dans ce dernier cas, la diminution du volume circulant efficace s'accompagne d'une adaptation neuro-hormonale qui se traduit notamment par une activité augmentée de l'angiotensine II, du système nerveux sympathique et de la vasopressine (fig. 3).^{5,30} Pour compenser l'activité vasoconstrictrice est stimulée au niveau rénal, permettant de soutenir le flux plasmatique rénal. Il en résulte une vasodilatation préglomérulaire réalisée par une synthèse de prostaglandines COX-2-dépendante et une vasoconstriction post-glomérulaire essentiellement due à l'effet de l'angiotensine II. Ceci permet de soutenir une pression de perfusion glomérulaire efficace. Dans ces conditions, la production rénale de prostaglandines est donc critique au maintien de la perfusion rénale et de la pression intraglomérulaire. Bloquer leur synthèse par un AINS altère l'équilibre vasoconstriction/vasodilatation et peut conduire à une forte vasoconstriction rénale qui se traduira par des altérations fonctionnelles: diminution de la filtration rénale, rétention de sodium et de potassium. Cette situation peut être la cause d'une insuffisance rénale aiguë de type pré-rénale

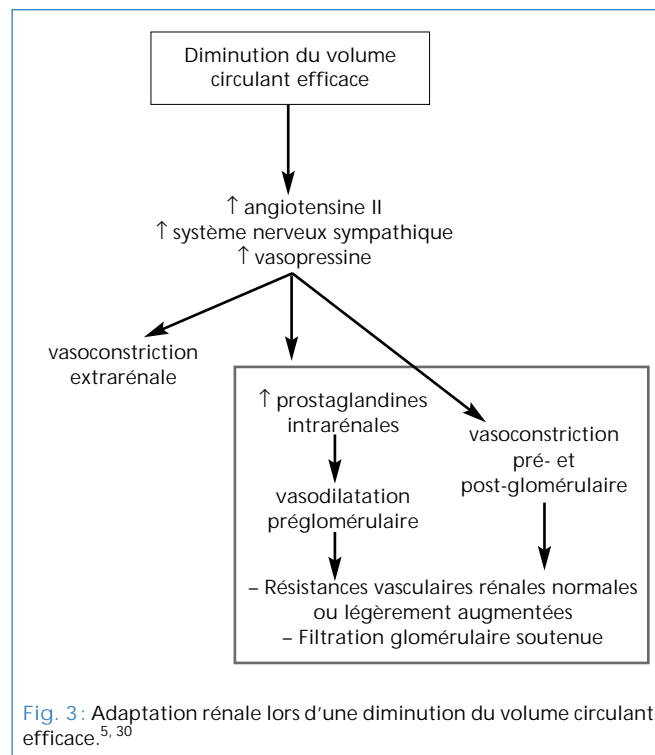


Fig. 3: Adaptation rénale lors d'une diminution du volume circulant efficace.^{5,30}

voire d'une atteinte lésionnelle telle que la nécrose tubulaire aiguë. Lorsqu'elle est encore fonctionnelle, l'atteinte rénale est rapidement réversible dès l'arrêt de la prise des AINS.^{5,7}

Une complication très fréquente mais moins inquiétante de l'utilisation des AINS est liée à la rétention sodée induite par ces agents. Parce qu'ils favorisent une rétention sodée, les AINS ont un effet prohypertenseur, limitant l'efficacité antihypertensive de la plupart des médicaments antihypertenseurs à l'exception des antagonistes du calcium. Cette interaction médicamenteuse survient surtout chez les personnes âgées qui associent souvent un diagnostic d'hypertension artérielle et d'arthrose.^{31,32}

Quelles sont les complications rénales observées avec les inhibiteurs sélectifs de la COX-2? Aujourd'hui, les inhibiteurs de la COX-2 ont été administrés à des millions de patients surtout aux Etats-Unis où ces médicaments sont sur le marché depuis plus d'une année. Malgré cela, il n'y a pas de chiffre précis concernant la survenue de complications rénales. De nombreux cas isolés d'insuffisance rénale aiguë ont néanmoins été rapportés essentiellement en milieu hospitalier. A priori, compte tenu des données publiées, la fréquence des problèmes rénaux ne devrait pas être très différente avec les inhibiteurs sélectifs qu'avec les AINS traditionnels. Il est donc recommandé d'utiliser les mêmes précautions d'utilisation surtout chez les patients à risque.

■ Inhibition sélective de la COX-2 et protection rénale

Pour diminuer la protéinurie, on peut chercher à diminuer la pression intraglomérulaire soit par une augmentation des résistances pré-glomérulaires (concept de « preload reduction », par une vasoconstriction de l'artériole afférente), soit par une baisse des résistances post-glomérulaires (afterload reduction, par une vasodilatation de l'artériole efférente).³³ Alors que les bloqueurs du système rénine-angiotensine agissent avant tout sur les résistances post-glomérulaires, le blocage de la synthèse des prostaglandines par les AINS semble diminuer la protéinurie en favorisant une vasoconstriction préglomérulaire.³³ Récemment, Harris et coll. ont montré que l'administration d'un inhibiteur de la COX-2 à des rats diabétiques hypertendus diminue non seulement l'hypertrophie rénale mais aussi l'excrétion urinaire de protéines et la sclérose glomérulaire.³⁴ De même, chez des rats dont la masse rénale a été réduite de 5/6^e, la protéinurie et la glomérulosclérose sont réduites par inhibiteur sélectif de la COX-2.³⁴ Ces expériences semblent indiquer que chez l'animal, l'effet antiprotéinurique des AINS pourrait s'expliquer par le blocage de la COX-2. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 pourraient peut-être trouver une place dans la prévention de l'évolution des néphropathies avec protéinurie, surtout si leur tolérance générale est bonne.

■ Conclusion

Le développement récent des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 et leur utilisation chez l'animal et l'homme ont permis de mieux cerner le rôle de la COX-2 dans la régulation de la physiologie rénale. Les données disponibles aujourd'hui mon-

tront que la COX-2 a un rôle important tant pour la régulation de l'hémodynamique que pour le contrôle de la sécrétion de la rénine et la régulation de l'excrétion sodée. Ainsi, contrairement aux espoirs initiaux, les inhibiteurs spécifiques de la COX-2 ne sont pas dénués d'effets rénaux. Il est donc peu vraisemblable que ces nouveaux inhibiteurs sélectifs offrent une meilleure tolérance rénale que les AINS conventionnels. Toutefois, d'autres études doivent être réalisées pour mesurer le véritable impact rénal de ces médicaments. L'enjeu est d'importance si l'on considère la place grandissante que ces médicaments prendront dans le futur. En attendant des données plus précises, la sécurité d'emploi des inhibiteurs de la COX-2 en ce qui concerne la toxicité gastro-intestinale ne doit pas faire oublier le risque de complication rénale chez les patients à risque.

Adresse de correspondance :

Pr Michel Burnier
Division d'hypertension et de médecine vasculaire
CHUV
CH-1011 Lausanne
E-mail : Michel.Burnier@chuv.hospvd.ch



Références

1. Frölich JC. A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes. *Trends Pharmacol Sci* 1997 ; 18 : 30-4.
2. Wallace JL. Selective COX-2 inhibitors: Is the water becoming muddy? *Trends Pharmacol Sci* 1999 ; 20 : 4-6.
3. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999 ; 253 : 370-4.
4. Lane NE. Pain management in osteoarthritis: The role of COX-2 inhibitors. *J Rheumatol* 1997 ; 24 (Suppl. 49) : 20-4.
5. Breyer MD, Badr KF. Arachidonic acid metabolites and the kidney. In Brenner BM, eds. *The Kidney*. Philadelphia: W.B. Saunders, 5^e ed., 1996 ; 754-85.
6. Pugliese F, Cinotti GA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 386-8.
7. Venturini CM, Isakson P, Needleman P. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced renal failure: A brief review of the role of cyclooxygenase isoforms. *Curr Opin Nephrol Hyp* 1998 ; 7 : 79-82.
8. Jensen JL, Kurtz A. Differential regulation of renal cyclooxygenase mRNA by dietary salt intake. *Kidney Int* 1997 ; 52 : 1242-9.
9. Yang T, Singh I, Pham H, Sun D, Smart A, Schnermann JB, Briggs JP. Regulation of cyclooxygenase expression in the kidney by dietary salt intake. *Am J Physiol* 1998 ; 274 : F481-F9.
10. Schnermann JB. Juxtaglomerular cell complex in the regulation of renal salt excretion. *Am J Physiol* 1998 ; 274 : R263-R79.
11. Harris RC, McKanna JA, Akai Y, Jacobson HR, Dubois RN, Breyer MD. Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J Clin Invest* 1994 ; 94 : 2504-10.
12. Kömhoff M, Gröne HJ, Klein T, Seyberth HW, Nüsing RM. Localisation of cyclooxygenase-1 and -2 in adult and fetal human kidney: Implication for renal function. *Am J Physiol* 1997 ; 272 : F460-F8.

13. Kömhoff M, Seyberth HW, Nusing RM, Breyer MD. Cyclooxygenase-2 expression is associated with the macula-densa in kidneys from patients with Bartter like syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 437A, abstract 2203.
14. Harding P, Sigmon DH, Alfie ME, Huang PL, Fishman MC, Beirewalts WH, Carretero OA. Cyclooxygenase-2 mediates increased renal renin content induced by low-sodium diet. *Hypertension* 1997 ; 29 : 297-302.
15. Schricker K, Harmann M, Kurtz A. Nitric oxide and prostaglandins are involved in the macula densa control of the renin system. *Am J Physiol* 1995 ; 269 : F825-F30.
16. Kurtz A, Wagner C. Role of nitric oxide in the control of renin excretion. *Am J Physiol* 1998 ; 275 : F849-F62.
17. Wolf K, Csotrop H, Hartner A, Goppelt-Strübe M, Hilgers KF, Kurtz A. Inhibition of the renin-angiotensin system upregulates cyclooxygenase-2 expression in the macula densa. *Hypertension* 1999 ; 34 : 503-7.
18. Cheng HF, Wang JL, Zhang MZ, Miyazaki Y, Ichikawa I, McKanna JA, Harris RC. Angiotensin II attenuates renal cortical cyclooxygenase-2 expression. *J Clin Invest* 1999 ; 103 : 953-61.
19. Wang JL, Cheng HF, Harris RC. Cyclooxygenase-2 inhibition decreases renin content and lowers blood pressure in a model of renovascular hypertension. *Hypertension* 1999 ; 34 : 96-101.
20. Dinchuk JE, Car BD, Focght RJ, Johnston JJ, Jaffee BD, Covington MB, Contel NR, Eng VM, Collins RJ, Czerniak PM, et al. Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase II. *Nature* 1995 ; 378 : 406-9.
21. Morham SG, Langenbach R, Loftin CD, Tian HF, Vouloumanos N, Jenette JC, Mahler JF, Kluckman KD, Ladford A, Lee CA, et al. Prostaglandin synthase 2 gene disruption causes severe renal pathology in the mouse. *Cell* 1995 ; 83 : 473-82.
22. Langenbach R, Morham SG, Tian HF, Loftin CD, Ghanayem BI, Chulada PC, Mahler JF, Lee CA, Goulding EH, Kluckman KD, et al. Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. *Cell* 1995 ; 83 : 483-92.
23. Wang JL, Cheng HF, Zhang MZ, McKanna JA, Harris RC. Selective increase of cyclooxygenase-2 expression in a model of renal ablation. *Am J Physiol* 1998 ; 275 : F613-F22.
24. Wang JL, Cheng HF, Shapell S, Harris RC. Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibition decreases proteinuria in a hypertensive diabetic model. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 691A, abstract 797.
25. Gans KR, Galbraith W, Roman RJ, Haber SB, Kerr JS, Schmidt WK, Smith C, Hewes WE, Ackerman NR. Anti-inflammatory and safety profile of DuP 697, a novel orally effective prostaglandin synthesis inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 1990 ; 254 : 180-7.
26. Rossat J, Maillard M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1999 ; 66 : 76-84.
27. Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison BW, Kapoor S, Kubuju D, Antes L, Lasseter KC, Quan H, Gertz BJ, Fitzgerald GA. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther* 1999 ; 289 : 735-41.
28. Swan SK, Lasseter KC, Ryan CF, Buechel KL, Lambrecht MB, Pinto MB, Dilzer SC, Onrda O, Sundblad KJ, Larson PJ, Gertz BJ, Brater DC, Yao SL. Renal effects of multiple-dose rofecoxib, a Cox-2 inhibitor, in elderly subjects. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 641A, abstract 3248.
29. Whelton A, Schulman G, Verburg KM, Drower EJ, Geis GS. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 471A, abstract 2380.
30. Schrier RW, Howard RL. Unifying hypothesis of sodium and water regulation in health and disease. *Hypertension* 1991 ; 18 (Suppl. III) : 164-8.
31. Gurwitz JH, Avorn J, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H. Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *JAMA* 1994 ; 272 : 781-6.
32. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993 ; 153 : 477-84.
33. De Jong PE, Anderson S, de Zeeuw D. Glomerular preload and afterload reduction as a tool to lower urinary protein leakage: Will such treatments improve renal function outcome? *J Am Soc Nephrol* 1993 ; 3 : 1333-41.
34. Wang JL, Cheng HF, Shappell S, Harris RC. Cyclooxygenase-2 inhibition decreases proteinuria in a hypertensive diabetic model. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 6914A: abstract A3505.