

COMMENT POSITIONNER L'ACÉCLOFÉNAC AU SEIN DE L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE DES PATHOLOGIES OSTÉO-ARTICULAIRES CHRONIQUES ?

J.-Y. REGINSTER (1), I. PAUL (2), Y. HENROTIN (3)

RÉSUMÉ : L'objectif de cet article est de discuter, de manière critique, le rôle de l'acéclofénac dans le traitement de la douleur inflammatoire et des pathologies ostéo-articulaires chroniques, au vu de son activité sur les médiateurs de l'inflammation, de son effet sur les processus de remodelage cartilagineux et des résultats des études cliniques le comparant à d'autres AINS de référence dans ce type de pathologie. L'acéclofénac possède un profil anti-inflammatoire original impliquant, outre une inhibition classique des prostaglandines E₂, un effet freinateur de la synthèse de diverses cytokines dont l'interleukine 1 et le tumor necrosis factor α . La molécule présente également un effet antioxydant et influence les phénomènes d'adhésion à l'endothélium vasculaire. D'autre part, l'acéclofénac et son métabolite principal, le 4-hydroxyacéclofénac, ont un effet positif sur l'anabolisme du cartilage combiné à un effet modulateur des processus cataboliques matriciels. Cliniquement, l'acéclofénac se caractérise, de manière constante, par une efficacité similaire à celle des AINS de référence et par un profil de tolérance au moins identique, sinon supérieur à celui observé pour les autres AINS dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante. Il n'existe pas, à ce jour, d'étude, en comparaison directe, de tolérance ou d'efficacité pour l'acéclofénac et les inhibiteurs sélectifs de l'isoenzyme II de la cyclo-oxygénase. Le profil particulier de cet AINS en fait un candidat intéressant tant pour le traitement au long cours des pathologies rhumatismales chroniques que pour juguler les épisodes inflammatoires aigus.

INTRODUCTION

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont largement reconnus comme des éléments essentiels de la prise en charge de nombreuses pathologies articulaires chroniques en ce, y compris et non exhaustivement l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde ou la pelvispondylite rhumatismale. L'inhibition de la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines par la voie des cyclo-oxygénases a longtemps été considérée comme le mode d'action déterminant

ACECLOFENAC IN CHRONIC OSTEOARTICULAR PATHOLOGIES

SUMMARY : The aim of this article is to critically review the potential role of aceclofenac in the treatment of inflammatory pain and chronic osteoarticular disorder, based on its activity on the mediators of inflammation, its effect on cartilage remodeling and on the results of clinical studies comparing aceclofenac with other NSAIDs in these disorders. Aceclofenac has an outstanding anti-inflammatory profile, involving besides a classical inhibition of prostaglandins E₂, a decrease in the expression of several cytokines including interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha. It also inhibits activated oxygen species production and influences cells adhesion. Aceclofenac and its main metabolite, 4-hydroxyaceclofenac, has positive effects on cartilage anabolism combined with modulating effect of matrix catabolism. Clinically, aceclofenac has been consistently shown to have a similar efficacy than that of widely marketed NSAIDs and a tolerance profile at least as good, if not better than the profile observed for other NSAIDs in the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. As of today, no head to head comparison between aceclofenac and coxibs have been performed, nor for efficacy neither for tolerance. The specific profile of aceclofenac makes this NSAID an interesting candidate for long-term treatment of chronic rheumatic disorders as well as for treatment of acute inflammatory episodes.

KEYWORDS : *Inflammation - Non steroidal anti-inflammatory drug - Aceclofenac - Osteoarthritis - Rheumatoid arthritis - Ankylosing spondylitis - Cartilage*

des AINS, face à la réaction inflammatoire. Il est toutefois bien acquis, à ce jour, que l'inflammation est un processus complexe, impliquant un grand nombre de médiateurs (1). De ce fait, le rôle potentiel des AINS dépasse largement la simple inhibition des isoenzymes de la cyclo-oxygénase (COX1-COX2). De plus, si la plupart des AINS induisent le plus souvent une amélioration de la symptomatologie algique et de la limitation fonctionnelle articulaire, le choix de la molécule de référence, dans le traitement des pathologies rhumatismales chroniques, repose également sur la tolérance à long terme, principalement digestive et sur leur action *in situ*, sur les mécanismes responsables de la synthèse et/ou de la dégradation de la matrice cartilagineuse et des structures avoisinantes. Le but de cet article est de discuter, de manière critique, le rôle de l'acéclofénac dans le traitement de la douleur inflammatoire et des pathologies ostéo-articulaires chroniques, au vu de son activité sur les médiateurs de l'inflammation, de son effet sur les processus de remodelage cartilagineux et des résultats des études cliniques le comparant,

(1) Chargé de Cours, Service d'Epidémiologie et de Santé Publique (Pr. J.-Y. Reginster), Université de Liège; Directeur Centre Collaborateur Organisation Mondiale de la Santé pour les Aspects de Santé Publique des Maladies Rhumatismales, Liège; Unité d'Exploration du Métabolisme de l'Os et du Cartilage (Pr. J.-Y. Reginster), Service de Médecine de l'Appareil Locomoteur (Pr. J.-M. Crielaard), CHU Liège.

(2) Assistant, Service d'Epidémiologie et de Santé Publique (Pr. J.-Y. Reginster), Université de Liège.

(3) Chargé de Cours Adjoint, Unité d'Exploration du Métabolisme de l'Os et du Cartilage (Pr. J.-Y. Reginster), Service de Médecine de l'Appareil Locomoteur (Pr. J.-M. Crielaard), CHU Liège.

à d'autres AINS de référence, dans ce type de pathologies.

MÉCANISME D'ACTION DE L'ACÉCLOFÉNAC

La structure chimique de l'acéclofénac (A) acide 2-[(2,6-dichlorophenyl)amino] phénylacétoxyacétique, suggère que cette substance pourrait constituer un précurseur du diclofénac (D). Toutefois, le métabolite plasmatique principal de l'acéclofénac chez l'homme est le 4-hydroxy-acéclofénac (OHA) et la concentration de diclofénac retrouvée au niveau sérique après administration d'A à des volontaires sains ne représente que 1 % à 6.7 % de celle de l'A lui-même (2, 3). L'A inhibe, de manière significative et comparable à celle du diclofénac (D), la synthèse de prostaglandines E₂ (PGE₂) par les cellules mononucléées et les leucocytes polymorphonucléaires issus du sang de donneurs souffrant de gonarthrose sévère (4), sans toutefois démontrer d'effet particulier sur la production des leucotriènes B₄ (LT B₄) ou du facteur d'activation plaquettaire (PAF). L'inhibition de la synthèse de PGE₂ par A a également été rapportée *in vivo*, au niveau du liquide synovial de patients souffrant de poussée aiguë de gonarthrose (5) et, *in vitro*, dans une culture de cellules synoviales de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (3). Dans cette dernière étude, les auteurs suggèrent que l'inhibition de PGE₂ induite par A est à mettre en relation avec sa conversion intracellulaire en métabolites inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II au sein des cellules synoviales, des monocytes ou des leucocytes polymorphonucléaires (3, 6). Enfin, signalons que, récemment, plusieurs études ont démontré sur sang complet que A inhibe préférentiellement la COX-2, ce qui pourrait expliquer sa bonne tolérance digestive (7, 8).

Chez les patients gonarthrosiques dont les cellules mononucléées présentent, en condition basale, une sécrétion élevée d'interleukine 1 β (IL-1 β), une réduction significative de la production de cette cytokine est observée après 180 jours de traitement par l'A. Un profil similaire de réponse à l'A est observé pour le tumor necrosis factor α (TNF α), chez les patients présentant la sécrétion la plus importante de cette cytokine, en condition basale (4). Par contre, dans cette étude, l'A n'a pas d'effets significatifs sur la production d'interleukine 6 (IL-6), alors que les taux de cette cytokine sont abaissés chez les patients traités par D. Sur le plan clinique, une corrélation significative est observée entre la chute de la production d'IL-6 et l'aggravation de la symptomatologie,

appréciée par la mesure répétitive d'un indice de sévérité de la gonarthrose (GST).

Dans ce même modèle, la production de l'anion superoxyde (O₂⁻) par les polynucléaires stimulés par FMLP est réduite de plus de 50 % chez les patients ayant bénéficié d'un traitement de 15 jours par A, bien que cet effet ne se retrouve pas après six mois de traitement. L'effet anti-oxydant de l'A et de son métabolite, le OHA, a été récemment confirmé par nos travaux, utilisant différents modèles de mise en évidence de formes activées de l'oxygène et confirmant, dès la concentration de 10 μ M, le potentiel de ces molécules d'interagir avec l'acide hypochloreux (HOCL), la peroxydation des membranes lipidiques ou encore le peroxy-nitrite (ONOO⁻) (9).

Enfin, signalons que l'A, mais également le D, sont de puissants inhibiteurs de l'expression de la L-sélectine par les polymorphonucléaires neutrophiles (10), limitant ainsi la capacité de ces cellules à adhérer à l'endothélium vasculaire.

L'A possède donc un profil anti-inflammatoire original, impliquant outre une inhibition classique des prostaglandines E₂, (peut-être favorisée par la production intra-cellulaire de métabolites inhibant la cyclo-oxygénase II), un effet freinateur de la synthèse de diverses cytokines dont l'interleukine 1 et le tumor necrosis factor α . Il inhibe de surcroît la production des formes activées de l'oxygène et limite les phénomènes d'adhésion.

ACÉCLOFÉNAC ET MÉTABOLISME DU CARTILAGE

Bien que l'extrapolation à la pratique clinique quotidienne de résultats observés, *in vitro*, mérite la plus grande prudence, de nombreux travaux de recherche préclinique ont suggéré que des AINS, réputés très actifs sur le plan clinique, pourraient se caractériser par des effets délétères au niveau du cartilage (11, 12). En effet, de nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont montré que certains AINS peuvent, par exemple, inhiber ou, en tout cas, diminuer de manière significative la synthèse des protéoglycans articulaires, empêchant de ce fait les processus de réparation matricielle par les chondrocytes et contribuant donc à l'accélération de la dégradation du cartilage. Sur le versant de l'anabolisme chondrocytaire, l'A augmente significativement la production des glycosaminoglycans (GAG) par les cellules d'explants de cartilage de tête fémorale provenant de sujets soit normaux, soit souffrant de coxarthrose légère à modérée, l'effet étant moins évident dans les cellules issues de patients présentant une coxar-

throse sévère (11). Dans cette étude, un effet délétère sur la synthèse des glycosaminoglycans a été observé avec la naprosyne, l'ibuprofène et l'indométacine, alors que le pyroxicam, l'aspirine ou l'acide tiaprofénique semblaient dépourvus d'effet significatif sur ce paramètre. Ces mêmes auteurs suggèrent que l'effet positif de l'A sur la production de GAG est à mettre en relation avec une inhibition locale de la production d'IL-1 et, subséquemment, une activité biologique accrue des facteurs de croissance circulants, dont l'insuline-like growth factor 1 (11). Ces observations sont en accord avec la description, dans une culture d'explants de condyles fémoraux provenant de sujets souffrant de gonarthrose modérée à sévère, d'une stimulation dose-dépendante de la synthèse de protéoglycans et d'acide hyaluronique, en présence d'A mais non de D. Dans ces études, l'effet stimulant de l'A sur la synthèse des constituants matriciels du cartilage, apparaît à des concentrations équivalentes à celles retrouvées dans le liquide synovial de patients traités oralement par cette substance (entre 0,3 et 3 µg/ml) (13). A côté de cet effet positif sur l'anabolisme du cartilage, différents auteurs ont aussi testé les propriétés de l'A comme modulateur des processus cataboliques matriciels. Tant dans un modèle de chondrocytes et de synoviocytes de lapin (14) que dans des cellules synoviales obtenues à partir de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (15), le OHA, métabolite prédominant de l'A chez l'homme, inhibe l'expression et la libération, IL-1 β dépendante, de pro-collagénase 1/pro-métalloprotéinase matricielle (pro MMP 1) et de pro-stromelysine-1/pro-MMP3, deux métalloprotéinases connues pour jouer un rôle essentiel dans la dégradation du cartilage, observée dans l'arthrose ou la polyarthrite rhumatoïde (16).

Chez l'homme, le OHA n'interfère pas avec l'expression de l'inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases (TIMP1) (14).

L'A et son métabolite principal, le OHA, présentent donc un profil intéressant, en terme d'activités sur le cartilage, inhibant sélectivement les métalloprotéinases responsables de la dégradation des composantes matricielles principales (collagène II et protéoglycans) tout en stimulant la synthèse par les chondrocytes ou les synoviocytes, de glycosaminoglycans, protéoglycans et acide hyaluronique.

EFFETS CLINIQUES DE L'ACÉCLOFÉNAC

Dans l'arthrose, l'A a été comparé, en termes d'efficacité et de tolérance, à de nombreux AINS de référence. Deux études réalisées en double-aveugle, ont comparé ACECLO et DICLO, chez

des sujets souffrant de gonarthrose. Après 12 semaines de traitement, 200 mg/jour d'A ou 150 mg/jour de D améliorent tous deux la composante algique présentée par 397 patients, par rapport au début du traitement, sans différence marquée entre les groupes (17) sur les critères principaux d'évaluation (gonflement articulaire, douleurs à la mobilisation, capacité fonctionnelle, jugement global d'investigateur). L'appréciation subjective des patients était néanmoins significativement favorable à l'A, de même que le pourcentage de patients rapportant une réduction de l'intensité de la douleur. Une plus faible proportion de patients sous A que sous D a présenté des effets secondaires gastro-intestinaux, en particulier une diarrhée iatrogène. Dans l'autre étude où 335 patients ont été randomisés, pour une durée de 6 mois, sous un schéma thérapeutique identique, l'évaluation d'efficacité, basée sur l'indice algo-fonctionnel de Lequesne et la mesure de la douleur par échelle visuelle analogique n'a pas mis en évidence de différence entre A et D, les deux traitements entraînant une amélioration identique et significative par rapport au début de l'essai. Le nombre d'arrêts prématurés de traitement reliés à des effets secondaires de nature digestive était néanmoins statistiquement inférieur dans le groupe traité par l'A (n = 12) par rapport au groupe ayant reçu du D (n = 27) (18). Ces résultats s'intègrent bien dans le contexte d'une étude de tolérance, réalisée chez le volontaire sain et comparant la prise de 150 mg/jour d'A, 75 mg/jour de D ou un placebo en termes de lésions muqueuses gastro-duodénales, appréciées par endoscopie (19). La conclusion de cette étude était l'absence de lésions induites par le placebo et une incidence significativement moindre de gastropathies sous A que sous D. Des résultats du même type (efficacité identique sur la douleur et la fonction et tendance à une meilleure tolérance digestive) ont également été observés lors de la comparaison, sur 12 semaines, des effets de l'A (200 mg/jour) et du naproxène (1 g/jour) chez 374 patients souffrant de gonarthrose (20). Une efficacité comparable à celle du piroxicam (20 mg/jour) a également été rapportée pour l'A (200 mg/jour) dans la gonarthrose, sur base de deux études en double-aveugle, étudiant respectivement 240 patients pendant deux mois (21) et 212 patients pendant trois mois (22). Dans la première étude (21), deux fois plus de pertes sanguines fécales furent rapportées sous piroxicam que sous A, alors que, dans la deuxième étude (22), la même proportion (50 %) de réactions indésirables (8 sous A et 15 sous piroxicam) ou d'intolérances gastro-intestinales (7 sous A et 14 sous piroxi-

cam) a été rapportée entre les deux groupes thérapeutiques, quoique le nombre de patients ayant arrêté prématurément l'essai du fait des troubles gastro-intestinaux restait identique (5 A et 4 piroxicam). Dans le traitement de la spondylarthrite rhumatoïdale (spondylarthrite ankylosante), l'A (200 mg/jour) a été comparé en double-aveugle et sur une durée de trois mois, à l'indométacine (100 mg/jour, $n = 310$) (23), au ténoxycam (20 mg/jour, $n = 273$) (24) et au naproxène (1 g/jour, $n = 126$) (25). Dans ces trois études, l'efficacité des traitements comparés a été confirmée par rapport au début de l'essai (amélioration significative de la douleur, de la raideur matinale, de l'indice de Schöber, de la latéro-flexion rachidienne, de l'amplification thoracique...) et identique entre les groupes. Alors que la tolérance de l'A et du ténoxycam ne montrait pas de différence significative (24), un nombre inférieur d'effets indésirables sur le système nerveux central était observé pour l'A par rapport à l'indométacine (20) et l'appréciation globale de la tolérance de l'A par le praticien et par le patient était supérieure à celle du naproxène (25). Une efficacité de l'A (200 mg/jour) comparable à celle du D (150 mg/jour) (6 mois, $n = 261$) (26) ou du ténoxycam (20 mg/jour) (3 mois, $n = 292$) (27) et légèrement supérieure à celle du kétoprofène (150 mg/jour) (3 mois, $n = 169$) (28) (nombre inférieur de patients interrompant le traitement pour inefficacité) a été décrite dans la polyarthrite rhumatoïde, le profil de tolérance de l'A étant rapporté comme identique à celui du D (26) et supérieur à celui du ténoxycam et du kétoprofène (28).

Dernièrement, une étude de population, ouverte et de grande envergure, a été réalisée pour évaluer le profil général de tolérance de l'acéclofénac (200 mg/jour) en pratique quotidienne (29). Diclofenac retard® (150 mg/jour) a été utilisé comme comparateur de référence et l'étude a été revue et approuvée par la MCA (Medecine Control Agency); 10.142 patients souffrant d'arthrose, de polyarthrite rhumatoïde ou de spondylite ankylosante ont été inclus et suivis durant un an, démontrant une bonne tolérance globale du médicament. L'acéclofénac a en effet engendré significativement moins de réactions indésirables, d'effets secondaires gastro-intestinaux et d'arrêts prématurés de traitement que le diclofénac. De plus, aucun effet indésirable rare n'a été décelé sur ce large échantillon de patients. Enfin, une méta-analyse comparant l'observance à différents traitements par anti-inflammatoires non stéroïdiens (acéclofénac, diclofénac, indométacine, naproxène, piroxicam, ténoxycam, kétoprofène) dans les

pathologies rhumatismales chroniques (arthrose, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante) a conclu que les patients traités par A avaient une probabilité plus élevée d'aller jusqu'au bout de leur traitement que ceux ayant reçu les autres AINS (30). Cette méta-analyse suggère qu'A induit moins d'effets secondaires totaux ou gastro-intestinaux et moins d'interruptions prématurées de traitement dues à ces effets secondaires, présentant donc un meilleur profil de tolérance que les autres AINS évalués par cette méthode.

L'acéclofénac se caractérise donc, de manière constante, dans les essais thérapeutiques l'ayant comparé aux AINS les plus fréquemment prescrits par une efficacité similaire à celle de la molécule de référence et par un profil de tolérance au moins identique, sinon supérieur à celui observé pour les autres AINS, dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite et de la spondylarthrite ankylosante. A ce jour, aucune comparaison directe n'est toutefois disponible, en termes d'efficacité ou de tolérance, par rapport aux inhibiteurs sélectifs de l'isoenzyme inducible II de la cyclo-oxygénase.

CONCLUSION

L'acéclofénac possède un profil anti-inflammatoire original, impliquant outre une inhibition classique des prostaglandines 2, un effet freinateur de la synthèse de diverses cytokines dont l'interleukine I et le tumor necrosis factor α , ainsi qu'une inhibition de la production des formes activées de l'oxygène. L'acéclofénac et son métabolite principal, le 4-hydroxyacéclofénac, inhibent sélectivement les métalloprotéinases responsables de la dégradation des composantes matricielles principales du cartilage, tout en stimulant la synthèse par les chondrocytes ou les synoviocytes des glycosaminoglycans, protéoglycans et de l'acide hyaluronique. Cliniquement, l'acéclofénac se caractérise, de manière constante, par une efficacité similaire à celle des AINS de référence et par un profil de tolérance au moins identique sinon supérieur à celui observé pour les autres AINS dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante. Il n'existe pas, à ce jour, d'étude, en comparaison directe, de tolérance ou d'efficacité pour l'acéclofénac, avec les inhibiteurs sélectifs de l'isoenzyme II de la cyclo-oxygénase.

Le profil particulier de cet AINS en fait un candidat intéressant pour le traitement au long cours des pathologies rhumatismales chroniques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Henrotin Y, Deby-Dupont G, Reginster JY.— Les médiateurs biochimiques de l'inflammation. *Rev Med Liège*, 2001 (sous presse).
2. Bort R, Ponsoda X, Carrasco E, et al.— Metabolism of aceclofenac in humans. *Drug Metab Dispos*, 1996, **24**, 834-841.
3. Yamazaki R, Kawai S, Matsuzaki T et al.— Aceclofenac blocks prostaglandin E2 following its intracellular conversion into cyclooxygenase inhibitors. *Eur J Pharmacol*, 1997, **329**, 181-187.
4. Gonzalez E, de la Cruz C, de Nicolas R et al.— Long-term effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the productions of cytokines and other inflammatory mediators by blood cells of patients with osteoarthritis. *Agents Actions*, 1994, **41**, 171-178.
5. Cecchetti M, Cerea P, Torri G.— Therapeutic efficacy of aceclofenac and diclofenac in acute knee arthroses : A study of E2-prostaglandin levels in synovial fluid and in serum. *Clin Trials J*, 1998, **25**, 144-151.
6. Yamazaki, Kawai S, Matsumoto T et al.— Hydrolytic activity is essential for aceclofenac to inhibit cyclooxygenase in rheumatoid synovial cells. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, **289**, 676-681.
7. Lidbury P, Vojnovic I, Warner T.— COX-2/COX-1 selectivity of aceclofenac in comparison with celecoxib and rofecocib in the human blood assay. *Osteoarthritis Cartilage*, 2000, **8** (Suppl B), S40-41.
8. Henrotin Y, de Leval X, Mathy-Hartet M, et al.— In vitro effects of aceclofenac and its metabolites on the production by chondrocytes of inflammatory mediators. *Inflammation Res*, 2001 (In Press).
9. Mouithys-Mickalad A, Zheng SX, Deby-Dupont G, et al.— In vitro study of the antioxidant properties of non steroidal anti-inflammatory drugs by chemiluminescence and electron spin resonance (ESR). *Free Rad Res*, 2000, **00**, 1-15.
10. Gonzalez-Alvaro I, Carmona L, Diaz-Gonzalez F, et al.— Aceclofenac, a new nonsteroidal antiinflammatory drug, decreases the expression and function of some adhesion molecules on human neutrophils. *J Rheumatol*, 1996, **23**, 723-729.
11. Dingle JT.— The effect of NSAIDs on human articular cartilage glycosaminoglycan synthesis. *Eur J Rheumatol Inflamm*, 1996, **16**, 47-52.
12. Dingle JT, Parker M.— NSAID stimulation of human cartilage matrix synthesis. A study of the mechanism of action of aceclofenac. *Clin Drug Invest*, 1997, **14**, 353-362.
13. Blot L, Marcelis A, Devogelaer JP, et al.— Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol*, 2000, **131**, 1413-1421.
14. Akimoto H, Yamazaki R, Hashimoto S, et al.— 4'-hydroxy aceclofenac suppresses the interleukin-1-induced production of promatrix metalloproteinases and release of sulfated-glycosaminoglycans from rabbit articular chondrocytes. *Eur J Pharmacol*, 2000, **401**, 429-436.
15. Yamazaki R, Kawai S, Mizushima Y, et al.— A major metabolite of aceclofenac, 4'-hydroxy aceclofenac, suppresses the production of interstitial procollagenase/proMMP-1 and pro-stromelysin-1/pro MMP-3 by human rheumatoid synovial cells. *Inflamm Res*, 2000, **49**, 133-138.
16. Okada Y, Nagase H, Harris EDJr.— Matrix metalloproteinases 1, 2 and 3 from rheumatoid synovial cells are sufficient to destroy joints. *J Rheumatol*, 1987, **14**, 41-42.
17. Ward DE, Veys EM, Bowdler JM, et al.— Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheum*, 1995, **14**, 656-662.
18. Diaz C, Rodriguez de la Serna A, Geli C, et al.— Efficacy and tolerability of aceclofenac versus diclofenac in the treatment of knee osteoarthritis : a multicentre study. *Eur J Rheumatol Inflamm*, 1996, **16**, 17-22.
19. Yanagawa A, Endo T, Kusakari K, et al.— Endoscopic evaluation of aceclofenac-induced gastroduodenal mucosal damage : a double-blind comparison with sodium diclofenac and placebo. *Jpn J Rheumatol*, 1998, **8**, 249-259.
20. Kornasoff D, Frerick H, Bowdler J, et al.— Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheum*, 1997, **16**, 32-38.
21. Perez Busquier M, Calero E, Rodriguez M, et al.— Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheum*, 1997, **16**, 154-159.
22. Torri G, Vignati C, Agrifoglio E, et al.— Aceclofenac versus piroxicam in the management of osteoarthritis of the knee : a double-blind controlled study. *Curr Therap Res*, 1994, **55**, 576-583.
23. Batlle-Gualda E, Figueroa M, Ivorra J, et al.— The efficacy and tolerability of aceclofenac in the treatment of patients with ankylosing spondylitis : a multicenter controlled clinical trial. *J Rheum*, 1996, **23**, 1200-1206.
24. Villa Alcazar LE, Alvarez de Buergo M, Rico Lenza H, et al.— Aceclofenac is as safe and effective as tenoxicam in the treatment of ankylosing spondylitis : a 3 month multicenter comparative trial. *J Rheum*, 1996, **23**, 1194-1199.
25. Pasero G, Ruju G, Marcolongo R, et al.— Aceclofenac versus naproxen in the treatment of ankylosing spondylitis : a double-blind, controlled study. *Curr Therap Res*, 1994, **55**, 833-842.
26. Pasero G, Marcolongo R, Serni U, et al.— A multi-centre, double-blind comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*, 1995, **13**, 305-315.
27. Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Ansoleaga JJ.— Comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and tenoxicam in rheumatoid arthritis. *Clin Rheum*, 1996, **15**, 473-477.
28. Martin-Mola E, Gijon-Banos J, Ansoleaga JJ.— Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 1995, **15**, 111-116.
29. Huskisson EC, Irani M, Murray F.— A large prospective open-label, multicentre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur J Rheumatol Inflamm*, 2000, **17**, 1-8.
30. Peris F, Bird HA, Serni U, et al.— Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritic disorders : A meta-analysis. *Eur J Rheumatol Inflamm*, 1996, **16**, 37-45.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.-Y. Reginster, CHU Centre-Ville, Quai Godefroid Kurth 45 (9^{ème} étage), 4020 Liège.