

# LES INHIBITEURS SÉLECTIFS DE LA COX-2 ET LES ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES

**Ce document est à jour en date du 7 avril 2005. Les publications ultérieures à cette date ne sont pas incluses.  
- En résumé, dans la pratique -**

La prudence est de rigueur pour les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 encore disponibles sur le marché. Les publications récentes semblent indiquer un effet de classe et actuellement il n'y a pas de données pour affirmer qu'un coxib est plus sécuritaire qu'un autre même si le rofécoxib à des doses supérieures à 25 mg est plus incriminé.

Plus spécifiquement, une thérapie avec un médicament de cette classe ne devrait être envisagée, chez les sujets à risque d'événements cardiovasculaires, que si les bénéfices potentiels excèdent les risques suspectés. Les doses élevées et les durées de traitement prolongées sont à éviter dans la mesure du possible. De plus, certaines données disponibles laissent croire que l'utilisation de faible dose et/ou l'utilisation à court terme pourraient aussi être problématiques.

## SECTION 1. CONTEXTE

Le retrait du rofécoxib (Vioxx<sup>md</sup>) du marché mondial à l'automne 2004 a suscité beaucoup de controverses. L'interruption de l'étude APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx) et la divulgation de résultats préliminaires sur l'innocuité cardiovasculaire du rofécoxib dans cette étude a provoqué un débat. Les cliniciens s'interrogent maintenant quant à la sécurité des autres inhibiteurs sélectifs de la Cox-2.

Le Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) se propose ici de résumer les études cliniques majeures, les méta-analyses et revues de la littérature de même que les publications gouvernementales sur le sujet. Le document fait également le point sur les études en cours et à venir. À la lumière des informations disponibles au moment de la publication de ce document, le PGTM propose une conduite à tenir à l'égard des autres inhibiteurs de la COX-2 disponibles dans les hôpitaux.

## SECTION 2. QUESTIONS DE RECHERCHE

Le PGTM a tenté de répondre aux questions suivantes lors de l'élaboration de ce document :

**A) Quels sont les évidences dans la littérature sur l'augmentation des risques d'événements cardiovasculaires en lien avec l'utilisation du rofécoxib? Y a-t-il des évidences dans la littérature quant à la possibilité d'un effet de classe ?**

**B) Y a-t-il des évidences dans la littérature quant à la possibilité que certaines populations soient plus à risque ?**

**C) Existe-t-il une relation entre la survenue de l'effet indésirable, la dose et la durée d'utilisation des différentes molécules ?**

## SECTION 3. ÉTUDES CLINIQUES RETENUES

Les études cliniques majeures (CLASS, VIGOR, APPROVe, CABG, APC) de même que les méta-analyses, études observationnelles ont été retenues pour analyse. (cf tableau 1)

## SECTION 4. DISCUSSION

### A) Innocuité cardiovasculaire du rofécoxib

La révision des études réalisées entre 1995 et 1998, ayant mené à l'approbation du rofécoxib dans plusieurs pays, n'a pas démontré de différence dans le risque cardiovasculaire entre le coxib et ses comparateurs (durée médiane d'utilisation environ 3,5 mois)<sup>(1)</sup>. L'étude VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research)<sup>(2)</sup>, publiée en 2000, montre une incidence significativement plus élevée d'infarctus du myocarde (IM) pour le rofécoxib par rapport au naproxène (0,4% vs 0,1%). On explique cette observation par un effet « protecteur » du naproxène (controversé) et l'inclusion de sujets à risque dans l'étude (qui auraient dû recevoir une prophylaxie antiplaquettaire). Les événements cardiovasculaires thrombotiques de 23 études (incluant VIGOR) ont été examinés en 2001<sup>(3)</sup>. L'analyse ne montre pas de différence entre le rofécoxib et le placebo ou les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) (autres que le naproxène) mais l'augmentation du risque par rapport au naproxène est présente.

En 2002, Santé Canada publie une mise en garde relative à l'innocuité cardiovasculaire du rofécoxib<sup>(4)</sup>. Merck rend disponible, en 2004, les données préliminaires de l'étude APPROVe<sup>(5)</sup>. Cette étude, d'une durée prévue de 3 ans, visait à déterminer l'efficacité du rofécoxib pour prévenir la récurrence de polypes intestinaux. Le protocole prévoyait aussi d'évaluer l'innocuité cardio-vasculaire du rofécoxib.

Les données disponibles démontrent une augmentation du risque thrombotique après 18 mois d'utilisation (0,78 événement/100pt-année pour le placebo vs 1,5 événements/100pt-année pour le rofécoxib (risque relatif (RR) 1,92 Intervalle de confiance 95% (IC95) [1,19-3,11]). Ces données se traduisent par un nombre d'individus à traiter pour qu'un effet indésirable survienne (*number needed to harm*) de 139 patients pour une durée d'un an. Pour les événements pris séparément, notons les augmentations de risque annualisé suivantes : événements cardiaques : 0,36 événement/100 pt-année vs 1,01 événement/100 pt-année (RR 2,80 [IC95 1,44-5,45]) et accident vasculaire cérébral (AVC) + ischémie cérébrale transitoire (ICT) 0,21 événement/100pt-année vs 0,49 événement/100pt-année (RR 2,32 p = NS).

Une méta-analyse de Juni<sup>(6)</sup> récemment publiée établit le RR d'IM à 2,24 pour le rofécoxib par rapport aux contrôles utilisés dans les études cliniques. De plus, l'analyse d'études observationnelles permet aux auteurs de réfuter la théorie de l'effet protecteur du naproxène dans l'étude VIGOR. Une méta-analyse récente<sup>(7)</sup>, confirme le risque plus élevé d'IM relié à l'utilisation du rofécoxib.

### Célécoxib

L'étude CLASS<sup>(8)</sup> (Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study) a fait l'objet d'une analyse post-hoc parue en 2002 afin de déterminer l'incidence des événements thromboemboliques<sup>(9)</sup>. Les auteurs démontrent que, dans cette étude, le célécoxib n'est pas relié à un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires thromboemboliques sérieux comparativement au diclofénac et à l'ibuprofène. Les mêmes auteurs publient en 2003<sup>(10)</sup> une analyse de plusieurs études cliniques sur le célécoxib incluant CLASS. La conclusion reste la même dans cette étude : le célécoxib n'augmenterait pas le risque d'observer un événement thromboembolique cardiovasculaire (utilisation concomitante ou non d'acide acétylsalicylique (AAS) considérée).

Une analyse de pharmacovigilance (*Prescription-event monitoring (PEM)*)<sup>(11)</sup> en Angleterre indique un taux plus élevé d'événements thromboemboliques cérébrovasculaires du célécoxib par rapport au méloxicam mais pas de différence au niveau cardiovasculaire. Une étude de cas-témoin apparié de Solomon, publiée en 2004, mentionne que le célécoxib n'est pas associé à une augmentation du risque d'IM<sup>(12)</sup>. La même année une étude de cohorte de Mamdani mentionne qu'il existe un risque plus élevé d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec le rofécoxib et les AINS non-sélectifs qu'avec le célécoxib<sup>(13)</sup>.

La dernière étude en lice, « Adenoma Prevention with Celecoxib » (APC)<sup>(14)</sup> relance le débat. Cette étude a démontré un nombre significativement plus élevé d'événements cardiovasculaires majeurs (décès cardio-vasculaire, IM et AVC) chez les patients recevant le célécoxib. Cette différence a été notée autant chez les patients recevant 800mg par jour que chez ceux recevant 400mg par jour. Le RR observé est de 3,4 dans le groupe 800mg/jour [IC95 1,4-8,5] et de 2,5 dans le groupe 400mg/jour [IC95 1,0-6,4]. Ces données se traduisent par des nombres d'individus à traiter pour qu'un effet indésirable survienne annualisés respectifs de 143 et 227 patients.

L'étude PreSAP (Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps), menée chez 1561 patients en parallèle avec l'étude APC (avec une méthodologie semblable), n'a cependant pas démontré d'augmentation de risque cardio-vasculaire jusqu'à maintenant<sup>(15)</sup>.

### Valdécoxib

Une méta-analyse présentée au congrès de l'American Heart Association en novembre 2004<sup>(16)</sup> a démontré une augmentation du risque d'IM et d'AVC chez les patients traités avec le valdécoxib (RR 2,19 [IC95 1,19-4,03]). Cette analyse a combiné les données d'utilisation chez plus de 7000 patients. Les résultats en sont par contre critiqués puisque les populations incluses dans l'analyse étaient très différentes d'une étude à l'autre. Une autre méta-analyse<sup>(17)</sup> effectuée chez 7934 patients n'a pas démontré de différence au niveau de l'innocuité cardiovasculaire entre le valdécoxib à des doses de 10 à 80mg par jour. Le suivi variait de 6 à 52 semaines. Enfin, les études de Ott<sup>(18)</sup> et Nussmeier<sup>(19)</sup> démontrent une augmentation du risque cardiovasculaire avec le valdécoxib. Ces résultats seront discutés plus loin.

### Lumiracoxib

L'étude TARGET<sup>(20)</sup> (Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Trial) a vérifié l'innocuité cardiovasculaire du lumiracoxib à haute dose chez plus de 18000 patients pendant un an. Les auteurs concluent que l'utilisation du lumiracoxib chez les patients avec ostéoarthrite n'augmente pas le risque de mort cardiovasculaire, d'AVC ou d'IM silencieux ou non fatal par rapport à l'utilisation d'AINS traditionnel (0,65% vs 0,55% (Rapport de Risque « Hazard Ratio » (HR) 1,14 [IC95 0,78-1,66]) et ce, peu importe l'utilisation d'AAS et le risque cardiovasculaire. Il est toutefois à noter que le suivi est de un an, que 39% des patients n'ont pas complété l'étude et que les patients étaient exclus s'ils avaient subi un événement cardiovasculaire dans les 6 mois précédents.

**Coxibs**

Une revue de CLASS, VIGOR et de deux autres études<sup>(21)</sup> en 2001 incitait à la prudence et suggérait des études spécifiques sur le sujet. Dans ses critères d'utilisation des coxibs le Conseil du médicament mentionne que l'innocuité globale des coxibs (effets secondaires sérieux tels que mortalité, hospitalisation, événements mettant la vie en péril ou entraînant des incapacités sévères) est plus élevée avec les coxibs qu'avec les AINS non sélectifs<sup>(22)</sup>. Une étude cas-témoin publiée au début de 2005 laisse croire que le risque d'IM diffère selon que les sujets reçoivent le rofécoxib ou le célécoxib<sup>(23)</sup>. Il s'agit cependant d'entrevues téléphoniques et seulement 50 % des participants éligibles ont répondu au questionnaire.

Jusqu'à tout récemment une plus grande sélectivité du rofécoxib expliquait, selon certains auteurs, la différence entre le rofécoxib et les autres coxibs<sup>(18, 24)</sup>. Certaines études récentes<sup>(14, 18, 19, 25, 26)</sup> laissent croire maintenant que les autres coxibs pourraient aussi entraîner une augmentation du risque cardiovasculaire.

**B) Populations à risque**

La majorité des études portant sur l'utilisation des coxibs ne visaient pas particulièrement une population à haut risque d'événements cardiovasculaires. Seulement deux études semblent avoir vérifié l'utilisation des coxibs spécifiquement chez ces patients. Ces études, de courte durée, ont évalué l'utilisation du valdécoxib dans un contexte péri-opératoire chez des patients ayant subi un pontage aorto-coronarien (PAC). L'étude CABG I<sup>(18)</sup> a démontré une augmentation des désordres cérébrovasculaires (2,9% vs 0,7% p=0,177) et des IM (1,6% vs 0,7% p=0,669) par rapport à l'utilisation du placebo. Ces deux résultats n'étaient pas statistiquement significatifs mais il est à noter que l'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour détecter une différence à ce niveau. D'un devis similaire, l'étude de Nussmeier et al.<sup>(19, 27)</sup> a aussi révélé des résultats semblables. Chez les 1671 patients ayant subi un PAC, l'incidence d'événements cardiovasculaires a été augmentée par rapport au placebo (2% vs 0,5% RR 3,7 [IC95 1,0-13,5] p=0,03) après avoir reçu seulement 10 jours de l'association parécoxib/valdécoxib.

Une revue des risques d'événements thrombo-emboliques relié à l'utilisation des inhibiteurs sélectifs de la COX-2<sup>(24)</sup> (publiée avant la diffusion des résultats de APPROVe) recommande d'utiliser les coxibs avec prudence chez les sujets âgés, chez les patients avec des maladies cardiovasculaires ou

rénales et chez les patients avec des facteurs de risque qui les prédisposeraient à des événements indésirables.

**C) Liens entre événement cardio-vasculaire, dose et durée d'utilisation****Dose**

L'étude VIGOR se déroulait sur une période de 9 mois et impliquait des doses de rofécoxib de 50mg par jour (plus élevées que les doses quotidiennes recommandées). Une étude de cohorte rétrospective a évalué les risques de maladie coronarienne dans un programme Medicaid américain<sup>(28)</sup>. Les nouveaux utilisateurs de rofécoxib, à des doses supérieures à 25mg par jour, avaient un RR de 1,93 (IC95 [1,09-3,42] p=0,058) d'avoir une maladie coronarienne sévère.

Une étude non publiée (090)<sup>(29)</sup> mais dont les données sont disponibles à la Food and Drug Administration (FDA) a démontré une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires avec une dose quotidienne de rofécoxib de seulement 12,5mg pendant 6 semaines. On a observé une incidence d'effets cardiovasculaires sérieux plus élevée dans le groupe rofécoxib que dans le groupe contrôle (1,3% vs 0,34%, statistiques non disponibles)

Les critères d'utilisation des coxibs publiés en mars 2004 par le Conseil du médicament font état d'une augmentation du risque d'événement cardiovasculaire par rapport au célécoxib et autres AINS lorsque le rofécoxib est utilisé à des doses >25mg par jour<sup>(22)</sup>.

L'étude de Solomon en 2003 (cas-témoin apparié)<sup>(30)</sup> mentionne un risque plus élevé d'IM pour le rofécoxib utilisé à des doses >25mg/jour. Il semble donc que la dose utilisée ait un impact sur l'augmentation du risque cardiovasculaire avec les coxibs bien qu'un effet néfaste semble aussi possible à petite dose.

**Durée**

La majorité des études ayant vérifié l'innocuité cardiovasculaires des coxibs ont été menées sur une courte période de temps. A ce jour, l'étude ayant les plus longues données d'innocuité est l'étude APPROVe<sup>(5, 26)</sup>. L'étude APC, avec suivi de 2,8 à 3,1 ans, a démontré une augmentation du risque cardiovasculaire suite à l'utilisation du rofécoxib. Cette différence est apparue après une période de 18 mois d'exposition au rofécoxib. Dans cette étude<sup>(14)</sup>, l'augmentation du risque avec le célécoxib pour les événements cardiovasculaires combinés à l'insuffisance cardiaque semblait apparaître après environ 12 mois. Plusieurs études ne semblent pas démontrer d'effet néfaste des coxibs au niveau

cardiovasculaire mais il est à noter que la durée de suivi dans ces études est inférieure à 18 mois. A cet effet, l'étude 090 en 2001<sup>(29)</sup> constitue peut-être une exception puisqu'elle a démontré une augmentation de l'incidence des événements cardiovasculaires après seulement 6 semaines d'utilisation du rofécoxib.

L'étude observationnelle Mamdani en 2003<sup>(31)</sup> ne fait pas état de risques plus élevés à court terme pour les IM pour le rofécoxib et le célécoxib. À l'inverse, l'étude de cas-témoin apparié de Solomon<sup>(12)</sup> a établi un lien avec l'augmentation du risque d'IM dans les premiers 90 jours d'utilisation du rofécoxib.

Les données actuellement disponibles laissent croire que la durée d'exposition aurait un rôle à jouer au niveau des effets cardiovasculaires des coxibs.

### Chronologie des événements récents

Le groupe NICE mentionne en mai 2004 qu'il subsiste des incertitudes sur l'innocuité cardiovasculaire des coxibs.

- ◆ 30 septembre 2004 : retrait du Vioxx<sup>md</sup> du marché.
- ◆ Octobre 2004 : Délai pour l'approbation de l'étoricoxib (Arcoxia<sup>md</sup>) par la FDA, en attente de données d'innocuité. Même demande pour le lumiracoxib (Prexige<sup>md</sup>) dont la commercialisation est encore prévue pour 2005.
- ◆ 30 novembre : Novartis retire l'application pour Prexige<sup>md</sup> à l'EMA (agence européenne).
- ◆ En décembre 2004 :
  - Les experts de la FDA mentionnent un problème potentiel avec le valdécoxib. Santé Canada publie une lettre ajoutant une contre-indication pour les sujets subissant un pontage aorto-coronarien et conseillant la prudence chez les patients à risque<sup>(32)</sup>.
  - 20 décembre : L'étude Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT) du NIH est cessée temporairement : on a noté une augmentation apparente du risque d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires avec le naproxène.
  - 22 décembre : Santé Canada publie un avis dans lequel il est mentionné la forte possibilité d'une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires, incluant les IM et les AVC, lorsque les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 sont utilisés<sup>(33)</sup>.
  - Pfizer accepte de retirer la publicité directe aux consommateurs concernant le Célébrex<sup>md</sup> et modifie le matériel promotionnel pour les professionnels de la santé aux États-Unis.
- ◆ Éditoriaux : En date du 19 janvier 2005, Topol avance que l'on peut parler maintenant d'un effet de classe<sup>(25)</sup>. Dans une correspondance, il est suggéré de réviser le « potentiel thrombogénique » de tous les AINS<sup>(34)</sup>. À la lumière d'une méta-analyse concernant

le valdécoxib, les auteurs d'un éditorial dans le journal « Circulation » suggèrent une mise en garde concernant les risques d'événements cardiovasculaires pour tous les inhibiteurs sélectifs de la COX-2<sup>(35)</sup>

◆ L'EMA a mis en place des mesures intérimaires en février 2005 dans l'attente de la conclusion de l'analyse de cette classe attendue en avril de la même année<sup>(36)</sup>. Ainsi, une contre-indication à l'utilisation des coxibs pour les patients avec maladie cardiaque ischémique ou accident vasculaire cérébral a été émise, de même qu'à l'utilisation de l'étoricoxib chez les patients avec hypertension. Une mise en garde à l'utilisation des coxibs chez les patients avec hypertension, hyperlipidémie, diabète et tabagisme et les patients souffrant de maladie artérielle périphérique a aussi été incluse. Il est recommandé aux prescripteurs d'utiliser la dose efficace la plus faible possible pour une durée de traitement la plus courte possible.

◆ Lors de sa réunion à la mi-février, le panel d'experts de la FDA a recommandé de conserver le célécoxib et le valdécoxib sur le marché. Le comité s'est montré aussi en faveur (17 contre 15) de l'éventuelle ré-introduction du VIOXX<sup>md</sup> (peut-être à des doses plus faibles). Les membres suggèrent aussi une mise en garde quant aux risques cardio-vasculaires des trois coxibs et se questionnent sur la publicité directe aux consommateurs dans ce contexte. Il faut noter que la position officielle de la FDA pourra différer des recommandations du panel d'experts. Le dossier des coxibs est toujours en cours d'analyse.

◆ Le 7 avril 2005 la FDA annonce par communiqué de presse qu'il a été demandé à la compagnie Pfizer de retirer le Bextra<sup>md</sup> (valdécoxib) du marché. La dépêche mentionne qu'une mise en garde concernant les risques cardiovasculaires devra apparaître pour le Célébrex<sup>md</sup> (célécoxib) et les AINS non sélectifs sur ordonnance. Les fabricants d'AINS en vente libre devront aussi en informer les consommateurs.

◆ Santé Canada émet aussi un communiqué le 7 avril demandant le retrait de Bextra<sup>md</sup> pour des raisons d'innocuité (en lien avec des réactions cutanées graves). Des nouvelles restrictions à l'utilisation du célécoxib sont également annoncées : les patients à risque (histoire de crise cardiaque, AVC etc.) ne devraient pas utiliser le coxib, les patients avec facteurs de risque (hypertension artérielle, cholestérolémie élevée, diabète, tabagisme) devraient être informés de la problématique. On recommande d'utiliser le célécoxib à la dose minimale et pendant la plus courte durée possible. Il y est précisé que les AINS sélectifs de la Cox-2 ne sont indiqués que pour le traitement de la douleur et de l'inflammation causées par l'arthrite et certains types de douleurs aiguës.

## CONCLUSION

---

Il semble que l'expérience de VIOXX<sup>md</sup> (en rétrospective) incitera à la prudence lors de l'interprétation des données d'études cliniques. Le fait que trois molécules semblent démontrer une augmentation possible du risque cardiovasculaire peut laisser croire à un effet de classe, malgré les résultats divergents de l'étude TARGET<sup>(20)</sup>.

La nature rétrospective de plusieurs publications mentionnées dans ce document doit être prise en considération. Ainsi, les facteurs confondants des populations étudiées n'ont pas fait l'objet d'ajustements statistiques puisque analysés *a posteriori*. Cependant, les données actuelles ne permettent pas de confirmer que les événements

cardiovasculaires se produisent seulement avec les fortes doses ou seulement après une très longue période d'utilisation. L'utilisation à grande échelle des coxibs est certainement compromise, en particulier chez les patients à haut risque d'événement cardiovasculaire.

## SECTION 5. DESCRIPTION DE LA RECHERCHE DE LITTÉRATURE

---

Recherche dans : Cochrane Library, Medline pour trouver études cliniques concernant événements cardio-vasculaires, cérébrovasculaires reliés aux coxibs (célécoxib, étoricoxib, lumiracoxib, rofécoxib, valdécoxib), contacts avec représentants pharmaceutiques, consultation des sites des agences réglementaires.

### RÉDIGÉ PAR :

Céline Dupont, pharmacienne, département de pharmacie Centre Universitaire de Santé McGill (CUSM)

Martin Turgeon, pharmacien, département de pharmacie Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (CHUS)

**Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 7 avril 2005**

## RÉFÉRENCES

1. Reicin AS, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, Q Y. Comparison of cardiovascular thrombotic events in patients with osteoarthritis treated with rofecoxib versus nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen, diclofenac, and nabumetone). *Am J Cardiol* 2002;89(2):204-9.
2. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(21):1520-8.
3. Konstam M A, Weir M R, Reicin A, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;104(19):2280-8.
4. Santé Canada. Informations importantes sur l'innocuité de VIOXX. Lettre aux professionnels de la santé 2002 15 avril 2002.
5. Rofecoxib APPROVe study results and their implications. abstract 2004.
6. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364(9450):2021-9.
7. Levesque LE, Brophy JM, Zhang B. The Risk for Myocardial Infarction with Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Population Study of Elderly Adults. *Ann Intern Med* 2005.
8. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *Jama* 2000;284(10):1247-55.
9. White WB, Faich G, Whelton A, et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002;89(4):425-30.
10. White WB, Faich G, Borer JS, Makuch RW. Cardiovascular thrombotic events in arthritis trials of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. *Am J Cardiol* 2003;92(4):411-8.
11. Layton D, Hughes K, Harris S, Shakir SA. Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using Prescription-Event Monitoring (PEM) data. *Rheumatology* 2003;42(11):1354-64.
12. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004;109(17):2068-73.
13. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004;363(9423):1751-6.
14. Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular Risk Associated with Celecoxib in a Clinical Trial for Colorectal Adenoma Prevention. *N Engl J Med* 2005;352:1071-80.
15. DeNoon D. Celecoxib linked to increased cardiovascular risk. *Medscape* 2004 17 décembre 2004.
16. Valdecoxib meta-analysis signals significant cardiovascular risk. 2004. (Accessed 5 janvier, 2005, at Accessed at <http://www.theheart.org/viewArticle.do?primaryKey=362965>.)
17. White WB, Strand V, Roberts R, Whelton A. Effects of the cyclooxygenase-2 specific inhibitor valdecoxib versus nonsteroidal antiinflammatory agents and placebo on cardiovascular thrombotic events in patients with arthritis. *American Journal of Therapeutics* 2004;11(4):244-50.
18. Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 2003;125(6):1481-92.

19. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Complications of the COX-2 Inhibitors Parecoxib and Valdecoxib after Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2005;352:1081-91.
20. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435):675-84.
21. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *Jama* 2001;286(8):954-9.
22. Conseil du médicament. Les critères d'utilisation optimale concernant les anti-inflammatoires non-stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COXIBs); 2004 18 mars.
23. Kimmel SE BJ, Reilly M, Jaskowiak J, Kishel L, Chittams J, Strom BL. Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2005;142.
24. Clark DW, Layton D, A. SS. Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events?: Linking pharmacology with pharmacoepidemiology. *Drug Saf* 2004;27(7):427-56.
25. Topol EJ. Arthritis Medicines and Cardiovascular Events - "House of Coxibs". *JAMA* 2005;293(3).
26. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-102.
27. Pfizer. Lettre de la compagnie concernant l'innocuité cardiovasculaire du valdécoxib 20041028.
28. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002;360(9339):1071-3.
29. Review of cardiovascular safety database, Rofecoxib (MK-0966). (Accessed 14 janvier 2005, at [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2\\_06\\_cardio.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_06_cardio.pdf))
30. Solomon DH, Schneeweiss S, Levin R, Avorn J. Relationship between COX-2 specific inhibitors and hypertension. *Hypertension* 2004;44(2):140-5.
31. Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN, et al. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med* 2003;163(4):481-6.
32. SantéCanada. BEXTRA (comprimés de valdécoxib)- Risques de complications cardiovasculaires et réactions cutanées graves. Lettres aux professionnels de la santé 2004 12 décembre.
33. Santé Canada. Renseignements sur l'innocuité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) du sous-groupe des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) : Vioxx (rofecoxib), Celebrex (celecoxib), Bextra (valdécoxib), Mobicox (meloxicam) et les formes génériques du meloxicam. 22 décembre 2004.
34. Wolfe M. Rofecoxib, Merck and the FDA, letter to the editor. *NEJM* 2004;351(27):2877.
35. Furberg CD PB, Fitzgerald GA. Parecoxib, Valdecoxib, and Cardiovascular Risk. *Circulation* 2005;111:249.
36. European Medicines Agency announces regulatory action on COX-2 inhibitors. 17 février 2005. (Accessed 17 février, 2005, at [www.emea.eu.int/htms/hotpress/d6275705.htm](http://www.emea.eu.int/htms/hotpress/d6275705.htm).)

TABLEAU 1

Études	n	Devis	Population	Traitement	Commentaires sur innocuité cardio-vasculaire
Étude CLASS <sup>(8)</sup> 2000	Cél 3987 AINS 3981	Double-aveugle Randomisée Multicentrique Prospective	Sujets > 18ans avec arthrose ou AR (depuis au moins 3 mois)  Age moyen : 60 ans Environ 20% d'utilisateur d'AAS à faible dose 1,1 % d'utilisateur d'anticoagulant	Cél 400mg BID Ibu 800mg TID Dic 75mg BID  X 6 mois	AAS à des doses < 325mg permise  EI cardiovasculaires (IM, Angine, AVC) : 0,9% Cél vs 1,0% AINS p = NS
Étude VIGOR <sup>(2)</sup> 2000	Rof 4047 Nap 4029	Prospective Randomisée Multicentrique Double-aveugle	Inclusion : Sujets avec AR >50ans ou >40ans avec glucocorticoïde  Âge moyen : 58 ans Exclusion : Histoire d'événement cérébro- vasculaire dans les 2 dernières années. Histoire d'IM ou de pontage coronarien dans l'année précédente	Rof 50mg DIE Nap 500mg BID  X 9mois	Utilisation concomitante d'AAS, d'antiplaquettaire ou d'anticoagulant non permise. Les sujets ne devaient pas nécessiter cette médication pour participer. ↑ des IM dans le groupe rofécoxib vs naproxène (0,4% vs 0,1) RR Événement thrombotique cardiovasculaire confirmé (IM, angine instable, thrombus cardiaque, arrêt cardiaque avec ressuscitation, décès soudain ou inexpliqué, AVC ischémique et ICT) rofécoxib vs naproxène 2.38 (IC95 [1,39-4,00] p=0,002) Explication : sujets qui rencontraient critères pour prophylaxie secondaire antiplaquettaire inclus dans l'étude. naproxène aurait un effet protecteur
Mukherjee D <sup>(21)</sup> 2001	CLASS, VIGOR Study 085 Study 090	Revue des risques Cardiovasculaire e de Rof et Cél.			Incidence annualisé d'IM : Rof 0,74% (P =0,04 vs pl) Cél 0,80% (P =0,02 vs pl) Pl 0,52%
Reicin AS et al <sup>(1)</sup> 2002	Rof 3357 AINS 1564 Pl 711	Analyse rétro. des données d'innocuité d'études cliniques	8 études (1995-1998)	Durée moy 3,5 mois	Événement cardiovasculaire thrombotique : Rof 0,95% vs AINS 1,02% NS RR 1,44 [IC 0,65-3,17] vs AINS RR 1,42 [IC 0,24-6,22] vs Pl
Ray WA et al <sup>(28)</sup> 2002	251 046 utilisateurs d'AINS 202 916 non- utilisateurs	Étude de cohorte rétrospective	50-84 ans  observation sur 18 mois Tennessee Medicaid Program		Risque de maladie coronarienne : Utilisateurs rof > 25mg : 1,70 ([IC95 0,98-2,95] p=0.058) vs non utilisateurs d'AINS. RR augmente pour nouveaux utilisateurs de rofécoxib : 1,93 ([IC95 1,09-3,43] p=0,024) vs non-utilisateurs RR n'augmente pas pour célécoxib

Légende :

 AR : arthrite rhumatoïde  
EI : effets indésirables

 Cél : célécoxib  
Lum : lumiracoxib  
Par : parécocix  
Rof : Rofécoxib  
Val : valdécoxib

 Dic : diclofénac  
Ibu : Ibuprofène  
Nap : Naproxène  
pl : placebo



Études	n	Devis	Population	Traitement	Commentaires sur innocuité cardio-vasculaire
Étude <b>CABG I</b> <sup>(18)</sup> 2003	Par-val 311 PI 151	Multicentrique Randomisée Double insu Contrôlée par placebo Groupes parallèles	Contexte péri opératoire Sujets post pontage aorto- coronarien Âge moyen 61 ans [34-76] Patients et contexte périopératoire à haut risque cardiovasculaire	Par 40mg IV q12 hres X 72 hres puis val 40mg po BID vs pl  Suivi moyen 12,5 jours	Décès Par/Val 1,3% vs pl 0% p = 0,309 Désordre cérébrovasculaire : Par/Val 2,9% vs pl 0,7% p=0,177 Infarctus du myocarde Par/Val 1,6% vs pl 0.7% p=0,669 Thrombophlébite Par/Val 1% vs pl 0% p=0,554 Certains infarctus se sont produit pendant la chirurgie avant le début du médicament.
<b>Mamdani M et al</b> <sup>(31)</sup> 2003	Cél 15 271 Rof 12 156 Nap 5 669 AINS 33 868 Contrôle 100 000	Étude de cohorte rétrospective	Base de données administrative Ontarienne ≥66 ans	Avril 1998- mars 2001	Pas d'augmentation du risque à court terme d'IM pour rof, cél, nap ou autres AINS
<b>White WB et al</b> <sup>(10)</sup> 2003	Données combinées d'études avec le cél vs pl ou AINS 31879	Méta-analyse	37% patients > 65 ans 42-48% avec ≥ 1 facteur de risque pour maladie cardiovasculaire 5-10% des patients avec antécédents événements cardiovasculaire	Cél vs pl ou AINS La plupart des études avaient un suivi de 12 semaines	Événements cardiovasculaires thrombotiques : RR 0,85 (IC95 [0,23-3,15] p=0,81) pour cél vs pl  RR 1,06 (IC95 [0,7-1,61] p=0,79) pour cél vs AINS
Étude <b>TARGET</b> <sup>(20)</sup> 2004	Lum 9156 AINS 9169	Multicentrique Randomisée Double insu Contrôlée par pl	Histoire d'ostéoartrite Âge moyen 63 ans Haut risque cardiovasculaire Lum : 2% AINS : 2% Antécédent maladie vasculaire Lum 11% AINS : 10% 24% utilisateurs d'AAS	Lum 400mg DIE vs ibu 800mg TID ou nap 500mg BID  Suivi 1 an	A noter que seulement 61% des sujets ont complété l'étude Risque combiné IM, AVC ou mort cardiovasculaire : Lum 0,65% AINS 0,55% Rapport de risque 1,14 (IC95% [0,78-1,66] p=0,5074)
<b>Solomon DH et al</b> <sup>(12)</sup> 2004	54 475	Étude cas- témoin apparié	Age moyen : 81 ans Bénéficiaire Medicare		IM : RR pour rof 1,24 [IC95 1,05-1,46] vs cél, 1,17 vs nap [IC95 0,9-1,52] Rof : risque plus élevé avec dose >25mg et dans les premiers 90 jours d'utilisation Pas d'augmentation du risque pour le célécoxib

## Légende :

 AR : arthrite rhumatoïde  
EI : effets indésirables

 Cél : célécoxib  
Lum : lumiracoxib  
Par : parécocix  
Rof : Rofécocix  
Val : valdécoxib

 Dic : diclofénac  
Ibu : Ibuprofène  
Nap : Naproxène  
pl : placebo

Études	n	Devis	Population	Traitement	Commentaires sur innocuité cardio-vasculaire
<b>Mamdani M et al</b> <sup>(13)</sup> 2004	Cél 18 908 Rof 14 583 AINS 5 391 Contrôle 100 000	Étude de cohorte rétrospective	Base de données administrative Ontarienne ≥66 ans	Avril 2000 – Mars 2001	Insuffisance cardiaque : RR Rof 1,8 [IC 95 1,5-2,2] AINS 1,4 [IC 95 1,0-1,9] Cél 1,0 [IC 95 0,8-1,3]
<b>White WB et al</b> <sup>(17)</sup> 2004	Val 4531 PI 1142 AINS 2261	Méta-analyse l'utilisation du valdécoxib chez les patients arthritiques	Sujets arthritiques diagnostiqués X au moins 3 mois âge moyen 58 ans	Val 10-80mg DIE vs AINS (ibu, diclo ou nap) ou vs pl  Durée de suivi de 6 à 52 sem. Une seule étude à 52 sem; 2 études à 26 sem et 7 études à 12 sem ou -	Infarctus 0,5/100patients-année pour val vs 0,6-100patients-année pour le pl
Méta-analyse des données de valdécoxib présentée à l'AHA <sup>(16)</sup> 2004	3 études soit 2 études en contexte opératoire (PAC) et une méta-analyse de 7934 sujets	Méta-analyse	Population hétéroclite composée de patients post-PAC immédiat et de patients arthritiques en externe	Val vs pl ou AINS  Durée de suivi de 6-52 semaines pour la méta-analyse	RR 2,19 pour infarctus du myocarde ou AVC (IC 95 [1,19-4,03] p = 0,11)  Étude critiquée : la différence observée provient principalement des données des 2 études CABG et le risque des sujets dans ces études n'était pas le même que celui des patients de la méta-analyse de White. De plus l'imputabilité des IM dans CABG 2 semble questionnable car plusieurs événements sont arrivés > 5 demi-vie après la cessation du médicament. De plus les doses dans CABG 1 et 2 étaient plus élevées que les doses utilisées habituellement pour le traitement de l'arthrite (10-20mg DIE) <sup>(16)</sup>
<b>Juni P et al</b> <sup>(6)</sup> 2004	18 études rand 11 études observ.	Méta-analyse cumulative d'études cliniques sur Rofécoxib	20 742 patients	Rof AINS	Études randomisées : Rof RR pour IM : 2,24 (IC95 [1,24-4,02] p=0,007) Pas influencé par durée Études observationnelles : effet cardioprotecteur du naproxène faible et ne peut expliquer les résultats de VIGOR
<b>Nussmeier et al</b> <sup>(19)</sup> 2005	Par-Val 555 Val seul 556 pl seul 560	Multicentrique Randomisée Double insu Contrôlée par placebo Groupes parallèles	Contexte péri opératoire post pontage aorto-coronarien Âge moyen 62 ans Sujets et contexte périopératoire à haut risque cardiovasculaire	Par 40mg IV q12 hres X 72 hres puis val 20mg po BID ad jour 10 vs val 20mg BID X 10 jours vs pl	Événements cardio-vasculaires : 1,6% dans les groupes coxibs vs 0,5% dans le groupe pl RR 2,9 (IC95% [0,8-9,9] p =0,08)  2% dans le groupe par/val RR 3,7 (IC95% [1,0-13,5] p =0,03) vs groupe placebo

## Légende :

 AR : arthrite rhumatoïde  
 EI : effets indésirables

 Cél : célécoxib  
 Lum : lumiracoxib  
 Par : parécoxib  
 Rof : Rofécoxib  
 Val : valdécoxib

 Dic : diclofénac  
 Ibu : Ibuprofène  
 Nap : Naproxène  
 pl : placebo

Études	n	Devis	Population	Traitement	Commentaires sur innocuité cardio-vasculaire
Étude <b>APPROVe</b> <sup>(26)</sup>  2005	Rof 1287 Pl 1299	Multicentrique Randomisée Double insu Contrôlée par pl	Histoire adénomes colo-rectaux Âge moyen 59 ans [40-96] Haut risque cardiovasculaire* : Rof : 30% Pl : 26% 19% utilisateurs d'AAS	Rof 25mg DIE vs placebo  3 ans de suivi planifié (interrompu 2 mois avant la fin)	Étude interrompue ↑ risque thrombotique débutant après 18mois Pl 0,78 événement/100patient-année vs Rof 1,50 événement/100patient-année RR 1,92 (IC95 [1,19-3,11])
Étude <b>APC</b> <sup>(14)</sup>  2005	Cél 200mg bid: 685 Cél 400mg bid: 671 Pl: 679	Multicentrique Randomisée Double insu Contrôlée par placebo Groupes parallèles	Sujets avec histoire d'adénomes colo-rectaux Âge moyen 59 ans 30% utilisateurs ASA	Cél 200mg BID ou 400mg BID vs pl  Suivi 2,8-3,1 ans	Décès cardiovasculaire, IM non fatal ou AVC Cél 200mg BID vs pl : 0,73 événement/100patient-année vs 0,29 événement/100patient-année (RR 2,5 IC95 [1,0-6,4]) Cél 400mg BID vs pl : 0,99 événement/100patient-année vs 0,29 événement/100patient-année (RR 3,4 IC95 [1,4-8,5])
<b>Lévesque L et al</b> <sup>(7)</sup>  2005	113 927 Base de données RAMQ	Étude de cohorte rétrospective	personnes âgées sans histoire d'IM, nouveaux utilisateurs d'AINS (Janv 1999-Juin 2002)	Cél Rof AINS	Risque d'IM aigu : (vs AINS) <u>Rof</u> RR : 1,24 [IC95 1,05-1,46] Haute dose : 1,73 [IC95 1,09-2,76] <u>Cél</u> RR : 0,99 [IC95 0,85-1,16]

\* haut risque cardiovasculaire défini comme : ancien événement cardiovasculaire ou ≥ 2 des facteurs de risque suivants : diabète, hypercholestérolémie, hypertension ou tabagisme actif

## Légende :

AR : arthrite rhumatoïde  
EI : effets indésirables

Cél : célécoxib  
Lum : lumiracoxib  
Par : parécoxib  
Rof : Rofécoxib  
Val : valdécoxib

Dic : diclofénac  
Ibu : Ibuprofène  
Nap : Naproxène  
pl : placebo