

# RETRAIT DU ROFECOXIB (Vioxx®) : À PROPOS DE LA SÉCURITÉ CARDIO- VASCULAIRE DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS COX-2 SÉLECTIFS

A. J. SCHEEN (1)

**RÉSUMÉ :** Le rofecoxib (Vioxx®), premier anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) COX-2 sélectif commercialisé, vient d'être retiré du marché par la firme Merck Sharp & Dohme. En effet, il est apparu, tant dans des études d'observation que dans des études d'intervention, que le rofecoxib est associé à un risque significativement accru d'infarctus du myocarde, soit lorsqu'il est pris à dose importante (> 25 mg/jour), soit de façon prolongée (> 18 mois). Le mécanisme exact responsable de ce phénomène reste inconnu. Au vu des données disponibles actuellement, cet effet indésirable ne semble pas partagé par les autres membres de la classe, en particulier le celecoxib pour lequel les informations sont les plus nombreuses. Néanmoins, des conseils de prudence sont de rigueur compte tenu du manque de données prospectives à long terme. Il convient de prôner le respect strict des indications et des modalités d'utilisation de ces AINS COX-2 sélectifs et, chez les patients à risque cardio-vasculaire augmenté, de conseiller d'associer une faible dose d'acide acétylsalicylique à visée antiagrégante plaquettaire.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) représentent une classe pharmacologique importante, largement utilisée en thérapeutique depuis plusieurs décennies (1). Le développement récent d'AINS COX-2 sélectifs a permis d'améliorer nettement la sécurité gastro-intestinale de cette famille de produits par comparaison aux AINS non sélectifs conventionnels (2,3). Les caractéristiques du rofecoxib (Vioxx®) (4) et du celecoxib (Celebrex®) (5), les deux premiers inhibiteurs COX-2 sélectifs mis sur le marché puis, plus récemment, du valdecoxib (Bextra®) (6) et de l'etoricoxib (Arcoxia®) (7), ont été présentés en détail dans la rubrique «Le médicament du mois» de la revue. Une controverse est apparue dans la littérature internationale à propos de la sécurité cardio-vasculaire des AINS COX-2 sélectifs (8). L'annonce du retrait volontaire du rofecoxib par Merck Sharp & Dohme le 1er octobre 2004 a néanmoins fait l'effet d'une bombe et interpelle, assurément, le corps médical (9). Le but de cet article est de faire le point sur cette problématique, en décrivant les résultats des principales études observationnelles et des essais cliniques contrôlés qui ont conduit, d'abord à une certaine suspicion quant au risque cardio-vasculaire associé à la prise de rofecoxib, ensuite à la décision

## WITHDRAWAL OF ROFECOXIB (VIOXX®) :

### WHAT ABOUT CARDIOVASCULAR SAFETY OF COX-2 SELECTIVE NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS ?

**SUMMARY :** Rofecoxib (Vioxx®), the first COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), was recently withdrawn by Merck Sharp & Dohme. Indeed, both observational studies and randomised clinical trials showed that rofecoxib is associated with a significantly increased risk of acute myocardial infarction in patients receiving either high daily dosage (>25 mg/day) or for a long period of time (> 18 months). The precise mechanism responsible for this phenomenon still remains unknown. Currently available data suggest that this adverse effect is not observed with other COX-2 NSAIDs, especially celecoxib for which the information is most abundant. Nevertheless, caution is required because of lack of prospective long-term data, and strict respect of indications and modalities of clinical use of COX-2 NSAIDs is mandatory. Finally, in patients with high cardiovascular risk who should receive a COX-2 selective NSAID, the association with a low dose of acetylsalicylic acid is recommended in order to benefit of a protective antiplatelet effect.

**KEYWORDS :** COX-2 – NSAID - Celecoxib - Rofecoxib – Drug adverse event - Acute myocardial infarction

finale du retrait de ce produit. Pour conclure, des conseils pratiques seront donnés au praticien à propos de l'utilisation des AINS COX-2 sélectifs.

## ÉTUDES OBSERVATIONNELLES

Les études observationnelles offrent l'avantage de pouvoir évaluer les effets de traitements chez de très nombreux patients suivis dans la pratique médicale journalière, souvent pendant de longues périodes. Cependant, il convient d'être prudent et de réaliser une analyse statistique appropriée de façon à réduire les biais potentiels inhérents à une éventuelle distribution déséquilibrée de divers facteurs confondants entre les groupes étudiés, puisque ce type d'étude ne répartit pas les patients de façon aléatoire (absence de randomisation) (10).

La base de données du Tennessee Medicaid programme a permis d'obtenir des informations rétrospectives sur une cohorte comprenant 151.728 utilisateurs d'AINS (dont des COX-2 sélectifs) et 202.916 non-utilisateurs d'AINS chez des sujets âgés de 50 à 84 ans (11). Il apparaît que les doses de rofecoxib > 25 mg/jour, prises régulièrement par 3.887 patients, sont associées à un risque accru d'affection coronaire sévère, avec un risque relatif de 1,70 (intervalle de confiance à 95 % ou IC 95 % 0,98-2,95; p =

(1) Professeur de Médecine et de Pharmacologie clinique, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Service de Médecine interne générale, CHU Sart Tilman, Liège

0,058) pour les utilisateurs à l'entrée dans l'étude et de 1,93 (IC 95 % 1,09-3,43;  $p = 0,024$ ) pour les nouveaux utilisateurs, par comparaison à celui des non-utilisateurs. Par contre, dans cette enquête, l'utilisation de rofecoxib à une dose  $\leq 25$  mg/jour n'est pas associée à une augmentation significative du risque (RR = 1,02; IC 95 % 0,76-1,37; NS). Il en est de même des AINS non COX-2 sélectifs et du celecoxib (RR légèrement inférieur à 1, NS).

Une autre grande étude observationnelle sur des sujets âgés de plus de 65 ans n'a pas montré d'augmentation à court terme du risque d'infarctus du myocarde chez 12.156 patients traités par rofecoxib par comparaison à celui de patients ne recevant pas d'AINS ou encore celui de 33.868 patients traités par AINS non sélectifs (hormis le naproxène), celui de 15.281 patients traités par celecoxib et celui de 5.669 patients sous naproxène (12). La publication n'analyse cependant pas les résultats en fonction de la dose utilisée et l'évaluation a été réalisée à relativement court terme.

Des chercheurs de la Harvard Medical School ont analysé 54.475 dossiers médicaux de patients âgés d'au moins 65 ans provenant de la base de données de deux «state-sponsored pharmaceutical benefits programs» aux Etats-Unis au cours des années 1998-2000 (13). Au total, 10.895 patients hospitalisés pour un infarctus aigu du myocarde ont été identifiés. Pour chaque cas d'infarctus, quatre cas témoins, à savoir sans infarctus, ont été sélectionnés avec appariement pour l'âge, le sexe et la date d'hospitalisation. Les résultats, corrigés pour une série de facteurs confondants potentiels, ont montré que l'utilisation du rofecoxib a été associée à une probabilité accrue d'infarctus aigu du myocarde par rapport à ce qui est noté chez les patients traités par le celecoxib (odds ratio ou OR = 1,24;  $p = 0,011$ ) et par rapport aux observations faites chez les patients ne recevant pas d'AINS (OR = 1,14;  $p = 0,054$ ). De plus, les doses de rofecoxib  $> 25$  mg ont été associées à une probabilité plus élevée d'infarctus aigu du myocarde (OR = 1,70;  $p = 0,026$ ) que les doses  $\leq 25$  mg/jour (OR = 1,21;  $p = 0,036$ ). Ainsi, la probabilité d'infarctus aigu du myocarde avec rofecoxib  $> 25$  mg/jour est significativement supérieur à celle observée avec celecoxib  $> 200$  mg/jour, avec un OR de 1,70 (IC 95 % 1,07-2,71).

Une analyse rétrospective des données de patients souffrant de polyarthrite ou d'arthrose provenant d'une base de données d'une assurance médicale privée en Nouvelle-Angleterre (Etats-Unis) a montré que le risque d'infarctus aigu du myocarde ou d'accidents vasculaires

cérébraux chez les patients traités par antihypertenseurs était plus du double (risque relatif = 2,45; IC 95 % 1,71-3,51;  $p < 0,0001$ ) dans le groupe traité par rofecoxib par comparaison au groupe témoin sans AINS (14). Par contre, le risque chez les patients recevant du celecoxib (RR = 1,35 ; IC 95 % 0,98-1,86;  $p = 0,06$ ) ou un AINS non sélectif (RR = 1,11; IC 95 % 0,74-1,67;  $p = 0,59$ ) n'était pas significativement accru par rapport à celui du groupe contrôle.

Enfin, une vaste étude sponsorisée par la Food and Drug Administration a analysé les dossiers cliniques de 1.394.764 patients vivant en Californie et exposés à divers AINS (15). Par rapport aux sujets non exposés, le risque relatif de présenter un infarctus du myocarde ou une mort subite était très significativement accru chez les patients traités par rofecoxib à une dose  $> 25$  mg/jour (OR = 3,15; IC 95 % 1,14-8,75), après ajustement pour divers facteurs confondants. Le risque n'était pas significativement accru dans le groupe recevant une dose de rofecoxib  $\leq 25$  mg/jour (OR = 1,29; IC 95 % 0,93-1,79), ni dans celui traité par celecoxib (OR = 0,86 ; IC 95 % 0,69-1,07), par rapport au groupe témoin non traité. Par contre, la différence atteignait le seuil de la signification statistique entre le groupe traité par faible dose de rofecoxib et le groupe traité par celecoxib, avec un moindre risque d'infarctus du myocarde et de mort subite chez les sujets ayant reçu cette dernière molécule ( $p = 0,04$ ). Il est à noter que, dans cette étude, l'utilisation de naproxène (OR = 1,18; IC 95 % 1,04-1,35) et d'autres AINS conventionnels (OR = 1,16 ; IC 95 % 1,04-1,30) était également associée à un risque modérément accru d'accidents cardiaques par comparaison aux sujets non traités par AINS.

## ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS

Les essais cliniques contrôlés randomisés sont considérés comme les études apportant le plus haut niveau de preuve, supérieur à celui des études observationnelles. En effet, la distribution prospective des traitements de façon aléatoire et en double insu garantit une répartition équilibrée de tous les facteurs de risque entre les différents groupes de patients étudiés et évite tout biais d'interprétation (16).

L'étude VIGOR («VIOXX GI Outcomes Research») a comparé 50 mg/jour de rofecoxib à 1000 mg/jour de naproxène chez 8.076 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde âgés d'au moins 40 ans (17). Les infarctus aigus du myocarde ont été moins fréquents dans le groupe naproxène que dans le groupe rofecoxib (0,1 %

*versus* 0,4 %; IC 95 % pour la différence : 0,1 à 0,6). Il en résulte que le risque relatif d'infarctus du myocarde est de 0,2 (IC 95 % : 0,1 à 0,7) sous naproxène par comparaison au traitement par rofecoxib ou encore que le risque de présenter un infarctus aigu du myocarde est 5 fois plus élevé sous rofecoxib que sous naproxène. Les accidents coronariens ont été particulièrement nombreux parmi les 4 % des patients étudiés avec antécédents cardio-vasculaires et qui, à ce titre, auraient dû bénéficier d'une protection par l'aspirine, mais ne recevaient pas l'antiagrégant plaquettaire (ces patients rendent compte de 38 % des individus avec infarctus dans l'étude). Il n'a pas été possible, dans cette étude, de déterminer si la différence entre les deux molécules réside dans un effet protecteur du naproxène, hypothèse avancée par Konstam et al (18) au vu des propriétés de type aspirine du naproxène, ou dans une augmentation du risque d'infarctus du myocarde propre au rofecoxib.

Une analyse systématique a repris les données de 8 études cliniques randomisées de phase IIB/III (dont VIGOR) réalisées avec le rofecoxib (dose journalière de 12,5 à 50 mg) chez 5.435 patients souffrant d'arthrose et suivis pendant une période médiane de 3,5 mois (19). L'incidence d'accidents cardio-vasculaires thrombotiques a été de 2,71/100 patient-années sous rofecoxib *versus* 2,57/100 patient-années sous placebo (NS) et de 1,93/100 patient-années sous rofecoxib *versus* 2,27/100 patient-années dans le groupe traité par AINS conventionnels (NS). Ces résultats ont été confirmés dans une autre revue systématique de 23 essais cliniques, réalisés chez des patients avec polyarthrite rhumatoïde, arthrose ou d'autres pathologies, comparant l'utilisation de rofecoxib à une dose journalière > 12,5 mg pendant au moins 4 semaines à l'utilisation soit d'un placebo, soit d'un autre AINS (à l'exclusion du celecoxib) (18). L'analyse porte sur un total de plus de 28.000 patients, soit plus de 14.000 patient-années. Le risque relatif de présenter un événement cardio-vasculaire thrombotique a été de 0,84 (IC 95 % 0,51-1,38 ; NS) en comparant le rofecoxib au placebo et de 0,79 (IC 95 % 0,40-1,55 ; NS) en comparant le rofecoxib aux AINS conventionnels autres que le naproxène. Par contre, le risque relatif était significativement accru en comparant le rofecoxib avec le naproxène (RR = 1,69; IC 95 % 1,07-2,69). L'ensemble de ces résultats suggère que le risque d'effets indésirables cardio-vasculaires augmente de façon significative chez les sujets sous rofecoxib par rapport aux patients sous naproxène, mais est comparable à celui observé

chez les patients recevant d'autres AINS ou un placebo. Pour la majorité, les études incluses dans ces deux revues systématiques n'excédaient pas 12 semaines, avec quelques rares études comportant 1-2 ans de suivi et aucune étude au-delà de cette période de surveillance.

L'étude APPROVe («Adenomatous Polyp Prevention Of Vioxx») est une étude clinique prospective de 3 ans, randomisée et contrôlée *versus* placebo, visant à évaluer l'efficacité du rofecoxib 25 mg/jour dans la prévention de la réapparition de polypes colorectaux chez les patients ayant une histoire d'adénomes colorectaux. Cette étude, non encore publiée, a montré une augmentation du risque relatif d'événements cardio-vasculaires confirmés, tels que l'infarctus aigu du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux, dans le groupe traité par rofecoxib (45 événements chez 1.287 patients) par comparaison au groupe recevant le placebo (25 événements chez 1.299 patients; p=0,007). Ces événements se sont présentés après 18 mois de traitement continu par rofecoxib 25 mg/jour, alors qu'il n'y avait pas de différence significative par rapport au placebo dans les premiers 18 mois. C'est sur la base des résultats de cette étude clinique contrôlée que Merck Sharp & Dohme a pris la décision finale de retirer volontairement le rofecoxib du commerce à l'échelon mondial, étant donné la disponibilité de traitements alternatifs, et ce dans l'intérêt des patients (9).

## DISCUSSION

Les AINS inhibiteurs sélectifs de la COX-2 s'avèrent nettement moins agressifs pour la muqueuse gastro-intestinale (avec moins d'hémorragies gastro-duodénales, notamment) que les AINS classiques non sélectifs (3). Cependant, au cours des dernières années, une certaine inquiétude est apparue quant à leur sécurité cardio-vasculaire (8,12), tout particulièrement pour le rofecoxib et ce, aussi bien dans des études observationnelles que dans des essais cliniques contrôlés. L'inhibition sélective de la COX-2 diminuerait la synthèse de la PGI<sub>2</sub> endothéliale dépendant de la COX-2, sans inhiber la production plaquettaire de thromboxane, dépendant de la COX-1 (3). Les inhibiteurs spécifiques de la COX-2 pourraient ainsi augmenter le risque de thrombose et de problèmes ischémiques. Il n'est cependant pas certain que ce soit là le mécanisme responsable qui, si c'était le cas, hypothéquerait toute la classe des AINS COX-2 sélectifs. Les observations récentes avec le rofecoxib, ayant amené finalement à son retrait, ne peuvent pas être extrapolées, au stade actuel, aux autres molécules de la classe. Il est bien

admis, en effet, que les résultats d'études cliniques réalisées avec un seul produit dans une classe déterminée ne sont pas nécessairement applicables aux autres médicaments de cette classe (20). Dans l'étude CLASS, aucune augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde n'a pu être démontrée chez les patients traités par 800 mg/jour de celecoxib par comparaison à des patients recevant des doses thérapeutiques d'ibuprofène et de diclofenac (21). Une analyse groupée des résultats de quelque 30.000 patients souffrant d'arthrite ayant participé à des essais cliniques contrôlés (dont CLASS et SUCCESS) a montré que le traitement par celecoxib n'est pas associé à une augmentation de l'incidence d'événements thrombo-emboliques par rapport au groupe placebo ou au groupe recevant des AINS conventionnels (22). De plus, les données comparatives entre rofecoxib et celecoxib, notamment en ce qui concerne le risque d'hypertension artérielle ou de décompensation cardiaque, plaident en faveur de différences de sécurité entre ces deux produits, avec un risque significativement moindre avec le celecoxib qu'avec le rofecoxib (23-24). Enfin, les données avec les coxibs les plus récents, comme dans l'étude TARGET avec le lumiracoxib (non encore commercialisé en Belgique), se sont également montrées rassurantes en ce qui concerne le pronostic cardiovasculaire.

En effet, cette très grande étude a suivi pendant une année 18.325 patients âgés d'au moins 50 ans et souffrant d'arthrose. Elle a comparé le lumiracoxib, le naproxène et l'ibuprofène, avec une randomisation stratifiée pour l'âge et la prise de faible dose d'aspirine (25). Le critère d'évaluation primaire, incluant l'incidence d'infarctus aigu du myocarde, n'a pas été différent dans les trois groupes de traitement. Les auteurs concluent que ce nouvel AINS COX-2 sélectif est un traitement sûr chez des patients arthrosiques qui sont souvent à risque cardio-vasculaire élevé et sont couverts par de petites doses d'aspirine. Les données disponibles actuellement ne permettent pas non plus de retenir un risque accru d'infarctus aigu du myocarde avec les deux AINS COX-2 sélectifs commercialisés récemment en Belgique, le valdecoxib (Bextra®) (6) et l'etoricoxib (Arcoxia®), même si l'on ne dispose pas encore d'études au long cours. Dès lors, il est très possible que le risque d'infarctus aigu du myocarde rapporté avec le rofecoxib soit dû à certaines propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du produit plutôt qu'à une activité pharmacologique propre à toute la classe.

Actuellement, le celecoxib fait l'objet de trois grandes études prospectives, deux dans la prévention de la récurrence de polypes coliques précancéreux (comme dans l'étude APPROVe dont les résultats ont déclenché le retrait du rofecoxib) et une dans la prévention ou le ralentissement de la maladie d'Alzheimer. Les résultats de ces études contrôlées *versus* placebo, portant sur des milliers de patients suivis pendant plusieurs années, devraient définitivement exclure un effet de classe si les données cardio-vasculaires restent tout à fait rassurantes pour le celecoxib (ce que les analyses intermédiaires ont montré jusqu'à présent).

Une question importante posée au clinicien est de savoir quelle attitude thérapeutique il doit proposer au patient traité par rofecoxib depuis le retrait du Vioxx® ? La démarche proposée peut se faire en plusieurs étapes. Tout d'abord, il convient de réévaluer la nécessité de prescrire un AINS chez cette personne et d'envisager l'opportunité du recours à de simples anti-douleurs si la pathologie et l'état du patient le permettent. A cet égard, il convient de rappeler que de nombreux patients reçoivent des AINS, sélectifs ou non, alors qu'ils pourraient très bien être soulagés par de simples antalgiques, à base de paracétamol par exemple. Même si le risque cardio-vasculaire des AINS COX-2 en tant que classe reste hypothétique, la toxicité rénale potentielle de quasi tous les AINS est bien connue, mais trop souvent négligée dans la pratique quotidienne (26). Ensuite, il faut reconsidérer l'intérêt de faire appel à un AINS COX-2 sélectif, au vu notamment des antécédents digestifs du patient ou de son profil de risque personnel sur le plan gastro-intestinal. Il est sans doute important d'analyser aussi la dose et la durée du traitement, en évitant les posologies excessives (au vu des résultats de l'étude VIGOR) et les traitements prolongés (au vu des récentes données de l'étude APPROVe). Enfin, il est essentiel de prendre en compte le profil de risque cardio-vasculaire du patient (27). Si celui-ci est à risque, il est indispensable de le mettre sous couverture par un antiagrégant plaquettaire de type aspirine. En effet, l'étude VIGOR (17) a montré que le risque d'infarctus aigu du myocarde chez les patients traités par rofecoxib était surtout important chez les patients à haut risque cardio-vasculaire non traités par acide acétylsalicylique. De plus, il a été montré que le rofecoxib n'altère pas l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'aspirine chez des sujets volontaires sains (28).

En conclusion, le retrait du rofecoxib en raison d'une incidence accrue de complications

cardio-vasculaires, en particulier d'infarctus aigu du myocarde, risque de soulever la suspicion vis-à-vis l'ensemble de la classe des AINS COX-2 sélectifs. Les données disponibles avec les autres médicaments de cette classe sont rassurantes, mais il faut bien reconnaître que l'on ne dispose pas, pour les autres molécules, d'informations précises lors d'un suivi à long terme mis à part le celecoxib. Dès lors, les AINS COX-2 sélectifs devront à l'avenir faire l'objet d'une attention particulière quant au risque potentiel cardio-vasculaire, surtout lors d'une utilisation continue prolongée. Par prudence, il est recommandé, dès à présent, de protéger par une faible dose d'aspirine les patients à risque cardio-vasculaire accru qui sont susceptibles de recevoir un traitement par AINS COX-2 sélectifs.

## RÉFÉRENCES

- Malaise M.— Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 123-125.
- Scheen AJ.— A propos du mécanisme d'action des anti-inflammatoires. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 610-611.
- Fitzgerald GA, Patrono C.— The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 433-442.
- Scheen AJ.—Le rofécoxib (Vioxx®). *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 751-753.
- Scheen AJ.— Le célécoxib (Celebrex®). *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 53-55.
- Scheen AJ, Malaise M.— Valdécoxib (Bextra®). *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 251-254.
- Leclercq P, Malaise M.— Etoricoxib (Arcoxia®). *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 345-349.
- Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ.— Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*, 2001, **286**, 954-959.
- Merck & Co.— Merck announces voluntary worldwide withdrawal of VIOXX®. <http://www.vioxx.com/rofecoxib/vioxx/consumer/index.jsp>
- Reginster JY, Betz R.— Evidence-based medicine. Apport des études épidémiologiques. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 211-215.
- Mamdani M, Rochan 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**, 481-486.
- Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, et al.— COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risks of serious coronary heart disease. *Lancet*, 2002, **360**, 1071-1073.
- Solomon DH, Schneeweis S, Glynn RJ, et al.— Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation*, 2004, **109**, 2068-2073.
- Whelton A, Spalding AM, White WB, et al.— Rofecoxib increases cardiovascular events in arthritis patients but celecoxib and non specific nonsteroidal anti-inflammatory drugs do not : results from a large New England health care claims database (abstract). *JAAC*, 2004, **43** (Suppl A), 838-2.
- Graham DJ, Campen D, Cheatham C, et al.— Risk of acute cardiac events among patients treated with cyclooxygenase-2 selective and non-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004, **13** (Suppl. 1), S287-S288 (see abstract 571 at [www.oroalliance.com/CHARLES/ispe2004.ppt](http://www.oroalliance.com/CHARLES/ispe2004.ppt))
- Scheen AJ.— Evidence-based medicine. Apport des essais cliniques contrôlés. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 216-219.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. for the VIGOR Study Group.— Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 1520-1528.
- Komstan MA, Weir MR, Reicin A, et al.— Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation*, 2001, **104**, 2280-2288.
- Reicin AS, Shapiro D, Sperling RS, et al.— 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**, 204-209.
- Scheen AJ.— A propos du concept de classe pharmacothérapeutique (Editorial). *Med Hyg*, 2004, **62**, 1587-1588.
- Whelton A, White WB, Bello AE, et al for the SUCCESS-VII Investigators.— Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients > 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol*, 2002, **90**, 959-963.
- White WB et al.— Cardiovascular thromboembolic events in arthritis trials of the cyclooxygenase-2 specific inhibitor celecoxib. *Am J Cardiol*, 2003, **92**, 411-418
- 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**, 425-430.
- Mamdani M et al.— Cyclooxygenase-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**, 1751-1756.
- 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**, 675-684.
- Krzyszinski JM, Piront P.— Décompensation cardiaque, fonction rénale et anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 582-586.
- Scheen AJ.— Comment j'explore ... Le risque cardio-vasculaire absolu à 10 ans : de Framingham 1998 à SCORE 2003. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 460-466.
- Greenberg HE, Gottesdiener K, Huntington M, et al.— A new cyclo-oxygenase inhibitor, rofecoxib (VIOXX) did not alter the antiplatelet effects of low-dose aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*, 2000, **40**, 1509-1515.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.