

Tableau chronologique des études épidémiologiques portant sur VIOXX® ou les AINS¹

Janvier 2002 Les résultats d'une étude de cohortes rétrospective menée par **Ray et coll.** sont publiés dans la revue *The Lancet*. L'étude avait pour objectif de mesurer les effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) autres que l'aspirine, dont le naproxen, sur le risque de maladie coronarienne grave. Les auteurs de l'étude ont conclu que, chez une population à risque élevé composée de personnes de 50 ans et plus, l'administration d'AINS non sélectifs autres que l'aspirine n'a ni augmenté ni réduit le risque de maladie coronarienne grave. L'analyse a porté sur 6 362 cas répertoriés par le programme Medicaid du Tennessee et survenus durant 181 441 périodes d'une nouvelle utilisation d'un AINS chez 128 002 personnes et sur le même nombre de périodes de non-utilisation d'un AINS chez 134 642 personnes.

Mai 2002 Les rapports de trois études cas/témoins distinctes sont publiés dans la revue *Archives of Internal Medicine*. Chacune de ces études a démontré que le naproxen réduit le risque de crise cardiaque. Ces études ont été présentées pour la première fois à l'assemblée du *American College of Rheumatology* en 2001.

Solomon et coll. : Cette étude visait à établir si les anti-inflammatoires non stéroïdiens exercent des effets comparables ou différents sur le risque d'infarctus aigu du myocarde (IAM). Les auteurs ont conclu que les données obtenues ne confirment pas l'existence d'un lien entre la prise d'AINS en tant que classe de médicaments et le risque de crise cardiaque. Cependant, le naproxen a été associé à une réduction significative du risque d'IAM (risque relatif ajusté, 0,84; intervalle de confiance à 95 %, 0,72-0,98; $p = 0,03$). L'analyse a porté sur 4 425 cas répertoriés par le programme américain Medicare/Medicaid du New Jersey et sur un groupe témoin comprenant 17 700 sujets.

Watson et coll. : L'objectif de cette étude consistait à examiner le risque d'accident cardiovasculaire thromboembolique aigu (crise cardiaque, mort subite et accident vasculaire cérébral) associé à la prise de naproxen chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les auteurs de l'étude ont conclu à une

¹ **Note du rédacteur** : Le tableau chronologique n'est pas une liste exhaustive de toutes les études jamais menées pour évaluer l'innocuité des AINS et des inhibiteurs de la COX-2; certaines études ont été choisies pour illustrer la grande divergence des résultats obtenus lors d'études d'observation.

réduction du risque d'accident cardiovasculaire thromboembolique aigu grave chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui prenaient du naproxen, comparativement aux patients n'ayant pas pris de naproxen au cours de l'année précédente. L'analyse a porté sur 809 cas tirés de la base de données contenant les résultats d'une recherche effectuée auprès d'omnipraticiens britanniques (*British General Practice Research Database*) et sur un groupe témoin de 2 285 sujets. L'étude a été parrainée par Merck.

Rahme et coll. : Cette étude avait pour objectif de comparer les effets du naproxen à ceux d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens sur la prévention de l'infarctus aigu du myocarde chez une population âgée. Les auteurs ont conclu que le naproxen, comparativement à d'autres AINS, confère une protection contre l'IAM. L'analyse a comparé 4 163 cas répertoriés dans des bases de données canadiennes, soit celles de la RAMQ et de Med-Écho, et un groupe témoin de 14 160 sujets. L'étude a été parrainée par Merck.

Oct. 2002 Les résultats d'une étude de cohortes rétrospective conduite par **Ray et coll.** sont publiés dans la revue *The Lancet*. L'étude visait à évaluer la fréquence de maladie coronarienne grave, plus particulièrement d'infarctus aigu du myocarde et de mort d'origine cardiaque, chez les patients prenant VIOXX[®], du célécoxib ou un autre anti-inflammatoire non stéroïdien. Les auteurs ont conclu que le traitement au moyen de VIOXX[®] à des doses supérieures à 25 mg pourrait être associé à un risque accru de maladie coronarienne grave; par contre, on n'a constaté aucun risque accru chez les personnes ayant pris VIOXX[®] à une dose de 25 mg ou moins, ni chez celles ayant pris du célécoxib, du naproxen ou de l'ibuprofène. L'analyse a porté sur 5 316 accidents répertoriés par le programme Medicaid du Tennessee et survenus chez 251 046 utilisateurs d'AINS et 202 916 non-utilisateurs.

Oct. 2002 Une analyse portant sur une cohorte provenant d'une base de données, menée par **Levy et coll.**, est présentée lors de l'assemblée du *American College of Rheumatology*. L'analyse avait pour objectif d'évaluer la corrélation entre la prise d'un inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) et les crises cardiaques chez les personnes qui avaient pris un inhibiteur de la COX-2, de l'ibuprofène ou du naproxen pendant au moins 50 jours consécutifs. Les auteurs ont conclu que l'utilisation à long terme de l'un ou de l'autre des inhibiteurs de la COX-2 (VIOXX[®] et célécoxib) n'est pas associée à un risque accru de crise cardiaque,

comparativement au naproxen ou à l'ibuprofène, lorsque les résultats sont considérés individuellement. Cependant, une analyse des résultats regroupés pour les deux inhibiteurs de la COX-2 a révélé une augmentation du risque, comparativement aux résultats regroupés pour l'ibuprofène et le naproxen. L'analyse a évalué 645 accidents survenus chez 172 260 sujets répertoriés dans la base de données de Kaiser Permanente.

Février 2003 Les résultats d'une étude de cohortes rétrospective portant sur la population générale et menée par **Mamdani et coll.** sont publiés dans la revue *Archives of Internal Medicine*. Cette étude avait pour objectif de comparer les taux d'infarctus aigu du myocarde chez les patients âgés prenant un inhibiteur de la COX-2, du naproxen ou un anti-inflammatoire non stéroïdien autre que l'aspirine. La conclusion est qu'il n'y a aucune augmentation à court terme du risque d'infarctus aigu du myocarde chez les utilisateurs d'inhibiteurs de la COX-2 et aucune réduction à court terme du risque d'infarctus aigu du myocarde chez les utilisateurs de naproxen. L'analyse a examiné 701 accidents répertoriés dans les bases de données administratives des soins de santé en Ontario et a porté sur 66 964 utilisateurs et 100 000 non-utilisateurs.

Nov. 2003 Le rapport d'une étude cas/témoins conduite par **Kimmel et coll.** est présenté à l'assemblée annuelle de l'*American Heart Association*. L'objectif de cette étude était de déterminer le risque de crise cardiaque non fatale chez les utilisateurs d'inhibiteurs de la COX-2, comparativement au risque chez les utilisateurs d'anti-inflammatoires non stéroïdiens autres que l'aspirine. Les auteurs ont conclu à l'absence d'une augmentation du risque de crise cardiaque lors de la prise d'inhibiteurs de la COX-2 en général, ou de VIOXX® en particulier; par ailleurs, les AINS non sélectifs autres que l'aspirine ont été associés à une réduction du risque de crise cardiaque. L'analyse a porté sur 1 718 cas et 6 800 témoins faisant partie du réseau DVCCN (*Delaware Valley Case-Control Network*). L'étude a été parrainée par Merck et Pharmacia.

Mars 2004 Une analyse portant sur la population générale, conduite par **Whelton et coll.**, est présentée à la réunion du *American College of Cardiology*. L'analyse visait à établir le risque d'infarctus aigu du myocarde et d'accident vasculaire cérébral associé à la prise de VIOXX®, de célécoxib ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs chez des patients hypertendus. Selon les résultats de cette étude, le risque d'infarctus aigu du myocarde et d'accident vasculaire

cérébral a augmenté significativement chez les personnes prenant VIOXX[®], comparativement au risque chez les non-utilisateurs d'AINS; par ailleurs, le risque n'a pas augmenté chez les utilisateurs de célécoxib ou d'AINS non sélectifs. L'analyse a comparé 3 723 utilisateurs provenant de la population générale avec 1 798 utilisateurs inscrits dans une base de données répertoriant les demandes de remboursement de soins de santé pour un régime d'assurance médicale privé. L'étude a été parrainée par Pfizer.

- Mars 2004 Les résultats d'une étude cas/témoins menée par **Kimmel et coll.** sont publiés dans la revue *Journal of the American College of Cardiology*. L'objectif de l'étude était d'établir le risque de crise cardiaque non fatale chez les utilisateurs d'anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs autres que l'aspirine et de vérifier les interactions entre l'aspirine et les AINS autres que l'aspirine. Les auteurs ont conclu que les AINS non sélectifs autres que l'aspirine sont associés à une réduction du risque de crise cardiaque. L'analyse a comparé 581 accidents survenus dans la population de Philadelphie avec un groupe témoin de 4 153 sujets.
- Avril 2004 Le rapport d'une étude cas/témoins menée par **Solomon et coll.** est publié dans la revue *Circulation*. L'étude visait à évaluer le risque d'infarctus aigu du myocarde chez une population âgée qui prenait VIOXX[®], du célécoxib ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'étude a démontré une augmentation significative du risque d'infarctus aigu du myocarde pour l'ensemble des doses de VIOXX[®], comparativement au célécoxib. Par ailleurs, une comparaison de VIOXX[®] avec l'ibuprofène, le naproxen, d'autres AINS et la non-utilisation d'AINS a révélé des différences qui n'étaient pas significatives. Le risque était plus élevé chez les personnes qui prenaient plus de 25 mg de VIOXX[®] et durant les 90 premiers jours du traitement, mais pas par la suite. L'analyse a porté sur 10 895 cas survenus dans un groupe de 54 475 patients ayant au moins 65 ans et inscrits à deux programmes américains d'assurance-médicaments parrainés par l'état. Les résultats de cette étude ont d'abord été présentés à l'assemblée du *American College of Rheumatology* en 2003. L'étude a été parrainée par Merck.
- Mai 2004 Les résultats d'une étude de cohortes rétrospective portant sur la population générale, menée par **Mamdani et coll.**, sont publiés dans la revue *The Lancet*. L'étude, qui visait à comparer les taux d'admission à cause d'une insuffisance cardiaque chez des patients âgés ayant reçu un inhibiteur de la COX-2 ou un anti-

inflammatoire non stéroïdien non sélectif, a démontré que le risque d'admission est plus élevé chez les utilisateurs de VIOXX[®] et d'AINS non sélectifs (diclofénac, naproxen et ibuprofène) que chez les utilisateurs de célécoxib, comparativement aux non-utilisateurs d'AINS. Les auteurs ont examiné 654 accidents signalés dans les bases de données administratives des soins de santé en Ontario; l'analyse a porté sur 45 097 utilisateurs d'un AINS ou d'un inhibiteur de la COX-2 et 100 000 non-utilisateurs.

Juin 2004 Les résultats d'une étude de cohortes menée par **Garcia Rodriguez et coll.** sont publiés dans la revue *Circulation*. L'étude visait à évaluer les effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens autres que l'aspirine sur la fréquence des infarctus aigus du myocarde et des décès par maladie coronarienne. Les auteurs ont conclu que les AINS ne réduisent pas le risque d'infarctus aigu du myocarde. L'analyse a porté sur 4 975 cas répertoriés dans la base de données contenant les résultats d'une recherche effectuée auprès d'omnipraticiens au Royaume-Uni (*General Practice Research Database*) et sur un groupe témoin de 20 000 sujets.

Août 2004 Le rapport d'une étude cas/témoins menée par **Graham et coll.** est présenté lors de la Conférence internationale sur la pharmacoépidémiologie (*International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management*). L'objectif de cette étude était de déterminer, d'une part, si la prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien augmente le risque d'infarctus aigu du myocarde ou de mort cardiaque subite et, d'autre part, si le risque est comparable pour les divers inhibiteurs sélectifs de la COX-2. L'étude a démontré que VIOXX[®] à des doses supérieures à 25 mg accroît le risque d'IAM et de mort subite; que VIOXX[®] à la dose de 25 mg ou moins augmente le risque comparativement au célécoxib; que plusieurs autres AINS augmentent également le risque d'IAM et de mort subite. L'analyse a porté sur 8 199 cas de la base de données de Kaiser Permanente et d'un groupe témoin comprenant 32 796 sujets. Le financement de l'étude a été assuré par la FDA, l'organisme de réglementation américain.

Août 2004 Le rapport d'une étude de cohortes rétrospective menée par **Rahme et coll.** est présenté à la Conférence internationale sur la pharmacoépidémiologie. Cette étude visait à examiner les taux d'hospitalisation à la suite d'un infarctus aigu du myocarde chez une cohorte de personnes âgées dont 52 029 prenaient un anti-inflammatoire non stéroïdien non sélectif et 71 543 prenaient du rofécoxib, le nombre d'années-personnes d'exposition était, respectivement, de 14 056,4 et

de 37 371,0. Selon un modèle de régression, le risque relatif approché pour les hospitalisations dues à un infarctus du myocarde était de 1,03 (0,83-1,27) dans le cas du rofécoxib, par rapport à l'ibuprofène et au diclofénac. Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas de différence dans les taux d'hospitalisation à cause d'un infarctus aigu du myocarde chez les utilisateurs de VIOXX® et les utilisateurs des AINS non sélectifs ibuprofène et diclofénac. L'étude a été parrainée par Merck.

Août 2004 Les résultats d'une étude de cohortes rétrospective menée par **Shaya et coll.** sont présentés lors de la Conférence internationale sur la pharmacoépidémiologie. L'objectif de cette étude était d'analyser le risque cardiovasculaire associé aux inhibiteurs de la COX-2, comparativement à celui associé aux anti-inflammatoires non stéroïdiens non spécifiques, chez une population à risque élevé inscrite au programme Medicaid. L'analyse a porté sur les réclamations pour frais médicaux et médicaments présentées par les participants au programme Medicaid du Maryland; les utilisateurs d'inhibiteurs de la COX-2 se chiffraient à 1 208 et les utilisateurs d'AINS autres que le naproxen, à 5 274. Les auteurs ont conclu que les inhibiteurs de la COX-2 n'ont pas augmenté le risque cardiovasculaire, comparativement aux AINS autres que le naproxen, chez une population présentant un risque élevé.

###