

Noms de marque

Bupropion : Zyban® (non enregistré comme antidépresseur en Belgique)

Bupirone : Buspar®

Citalopram : Cipramil®, Citalopram EG®, Citalopram Sandoz®, Citalopram Teva®, Citalopram-Ratiopharm®, Merck-Citalopram®

Imipramine : Anafranil®, Tofranil®

Sertraline : Doc Sertraline®, Merck-Sertraline®, Serlain®, Sertraline EG®, Sertraline Sandoz®, Sertraline-Ratiopharm®

Trazodone : Doc Trazodone®, Nestrolan®, Trazolan®

Venlafaxine : Efexor®

Etoricoxib et diclofénac : risque cardio-vasculaire identique

Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;368:1771-81.

Analyse : P. Chevalier

RÉSUMÉ

Question clinique

L'etoricoxib (AINS sélectif de la cyclo-oxygénase-2 ou COXIBS) a-t-il une toxicité cardio-vasculaire différente de celle du diclofénac (AINS dit traditionnel) ?

Contexte

Une toxicité cardio-vasculaire des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (COXIBS) a été observée dans plusieurs RCTs versus placebo et dans la méta-analyse de ces RCTs¹. Les AINS non sélectifs n'ont pas été évalués, dans ce domaine, dans des RCTs ; des études d'observation suggèrent un risque cardio-vasculaire accru, du moins pour certains d'entre eux.

Population étudiée

Un total de 34 701 patients, 24 913 (72%) avec arthrose (du genou, de la hanche, des mains ou de la colonne) et 9 787 (28%) avec arthrite rhumatoïde, âgés d'au moins 50 ans (âge moyen de 63,2 ans), dont 74% de femmes, nécessitant un traitement anti-inflammatoire au long cours (paracétamol non indiqué en première intention au vu de la sévérité des symptômes) est inclus. Des patients avec anamnèse d'infarctus du myocarde, pontage coronarien ou intervention coronaire percutanée, datant de plus de 6 mois, sont admis dans l'étude. Une comorbidité est souvent présente : diabète 11%, dyslipidémie 29%, hypertension artérielle 47%, antécédent cardio-vasculaire athéromotique ou au moins deux facteurs de risque cardio-vasculaire 38%.

Méthodologie

Sommation de trois études randomisées, contrôlées, en double aveugle, multicentriques, de **non infériorité** (études MEDAL, EDGE I et EDGE II) avec les mêmes critères d'inclusion. Un total de 17 412 patients reçoit de l'etoricoxib à une dose de 90 mg une fois par jour (en fait 60 mg pour 6 769 patients dans l'étude MEDAL) et 17 289 reçoivent du diclofénac deux fois 75 mg par jour. L'utilisation concomitante d'aspirine \leq 100 mg est autorisée (environ 35% des sujets inclus), ainsi que celle d'un inhibiteur de la pompe à protons à titre préventif si

indiqué. L'observance est contrôlée par le décompte des médicaments. Le suivi moyen est de dix-huit mois (ET 11,8). La borne de non infériorité est fixée à moins de 1,30 pour la limite inférieure de l'IC à 95% de l'HR.

Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire est composite : survenue d'événements cardio-vasculaires thrombotiques parmi : infarctus du myocarde (y compris silencieux), angor instable, thrombus intracardiaque, arrêt cardiaque avec ressuscitation, accident vasculaire cérébral thrombotique, thrombose cérébro-vasculaire, accident ischémique transitoire, thrombose veineuse périphérique, embolie pulmonaire, thrombose artérielle périphérique, décès brutal ou inexplicable. Les critères secondaires sont : événements thrombotiques uniquement artériels, critère composite d'infarctus du myocarde, d'AVC et de décès d'origine vasculaire et sécurité dans d'autres domaines. L'analyse est faite **par protocole** (exclusion des patients prenant moins de 75% des médicaments évalués) mais aussi en **intention de traiter**.

Résultats

Aucune différence significative n'est observée pour le critère primaire (*voir tableau*).

Les analyses en sous-groupes (par étude, en fonction du risque cardio-vasculaire (CV) initial, de la dose d'etoricoxib) ne montrent pas de différences. Le risque d'événement CV est proportionnel au risque initial. Avec une dose de 90 mg d'etoricoxib, dans l'étude MEDAL, une tendance à une incidence supérieure d'insuffisance cardiaque est observée (0,7% versus 0,3%), ainsi qu'une incidence significativement plus élevée de survenue d'œdème (1,9% versus 0,8%). Un arrêt de traitement pour survenue d'hypertension artérielle est plus fréquent dans toutes les études et à toutes doses avec l'etoricoxib. L'efficacité est identique pour les deux groupes.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'incidence d'événements cardio-vasculaires thrombotiques est similaire chez des patients souffrant d'arthrose ou d'arthrite rhumatoïde, sous etoricoxib et diclofénac utilisés à long terme.



Tableau : résultats pour les différents critères de jugement : incidence dans les groupes, rapport de basards pour la différence, avec IC à 95%.

| Critère | Groupe | Incidence par 100 années-patients et IC à 95% | Différence : HR et IC à 95% |
|--|------------|---|-----------------------------|
| Événements cardio-vasculaires | étoricoxib | 1,24 (1,11 à 1,38) | 0,95 (0,81 à 1,11) |
| | diclofénac | 1,30 (1,17 à 1,45) | |
| Événements gastro-intestinaux | étoricoxib | 0,67 (0,57 à 0,77) | 0,69 (0,57 à 0,83) |
| | diclofénac | 0,97 (0,85 à 1,10) | |
| Événements gastro-intestinaux compliqués | étoricoxib | 0,30 | |
| | diclofénac | 0,32 | |

Événements cardio-vasculaires : événements cardio-vasculaires thrombotiques

Événements gastro-intestinaux : événements gastro-intestinaux supérieurs : perforation, saignement, occlusion, ulcère

Événements gastro-intestinaux compliqués : perforation, occlusion, ulcère symptomatique, saignement significatif.

Financement

Merck and Co, qui a élaboré le protocole avec le Steering Committee, a contrôlé l'étude, a récolté et analysé les résultats.

Conflits d'intérêt

La plupart des auteurs ont bénéficié de subsides de nombreuses firmes pour des conférences, consultations ou recherches.

DISCUSSION

Considérations sur la méthodologie

Cette publication regroupe des résultats de trois études au protocole identique mais avec une modification de dose pour l'étoricoxib au cours d'une des trois études. Pour ces patients présentant de l'arthrose ou une arthrite rhumatoïde, le paracétamol est dit non indiqué en première intention au vu de la sévérité des symptômes, ce qui est un choix dans certains guides de pratique américains ou européens, non basé sur des preuves solides.

Le protocole de non infériorité de ces études est, par ailleurs, solide avec, entre autres, adjudication des effets indésirables par un comité indépendant. L'analyse par protocole est choisie, ce qui est indispensable pour une étude de non infériorité. Les ulcères pris en compte sont les ulcères avec manifestation clinique, confirmés par endoscopie ou autre examen. Le critère primaire composite d'événements thrombotiques regroupe cependant des événements veineux comme artériels, ce qui est inhabituel. Une importante limite est l'absence de groupe placebo (justifiable pour des raisons éthiques), ce qui ne nous permet pas de connaître le risque absolu des médicaments évalués.

Risque cardio-vasculaire et COX-2 sélectivité

L'étoricoxib est très sélectif de la COX-2 et n'inhibe pas la COX-1 à doses cliniques. Les auteurs de cette étude insistent beaucoup sur le fait que le diclofénac est un inhibiteur de la COX-1, mais ils oublient de mentionner qu'il inhibe aussi la COX-2 (autant que le célécoxib). L'inhibition de la COX-2 (par les AINS sélectifs comme par certains AINS non sélectifs) affecte la synthèse de la prostacycline qui agit sur des médiateurs endogènes de l'activation plaquettaire, de l'hypertension, de l'athérogénèse et de la dysfonction cardiaque. C'est par cette voie que les AINS augmenteraient le risque cardio-vasculaire. L'inhibition de la COX-1 doit être, elle, presque complète (>95%) pour modifier, par la voie de la thromboxane, l'agrégation plaquettaire. Aucun AINS non sélectif de la COX-2 n'y parvient, sauf l'aspirine et peut-être la naproxène chez certains individus. L'absence de différence entre l'étoricoxib et le diclofénac, pour leur impact sur le risque cardio-vas-

culaire, reposerait donc sur une sélectivité semblable pour les COX-2. Le choix d'un comparateur ayant une activité anti-COX-2 moins importante (naproxène, ibuprofène) aurait donc été plus judicieux². Les résultats observés dans cette étude ne sont donc également pas généralisables aux autres AINS qu'ils soient sélectifs ou non.

Choix possible ?

De précédentes études avaient comparé l'étoricoxib à un AINS non sélectif³⁻⁷. Aucune de ces études, de courte durée et/ou avec un petit nombre de sujets inclus, ne fournit assez d'éléments pour pouvoir tirer des conclusions quant à la toxicité cardio-vasculaire éventuelle des AINS évalués. Dans l'étude analysée ici, lors de l'examen endoscopique après 12 semaines, il y a significativement moins d'ulcères ≥ 3 mm dans le groupe sous étoricoxib que dans le groupe sous AINS non sélectif. Il n'y a cependant aucune donnée à propos d'ulcères cliniques, symptomatiques, confirmés par endoscopie, seul critère fiable.

Le choix de l'étoricoxib ne sort pas renforcé de cette étude : même efficacité que le diclofénac, mais plus de risque d'œdème à la dose de 90 mg/jour et plus de risque de survenue d'HTA. Le choix du diclofénac n'est également pas conforté par cette étude : même risque cardio-vasculaire que l'étoricoxib. L'EMEA appelle d'ailleurs à une grande prudence dans sa prescription, par rapport à d'autres AINS non sélectifs.

Selon les résultats d'une étude⁴, l'étoricoxib pourrait provoquer plus de troubles cutanés et sous-cutanés (8 cas, 3.1%) que le diclofénac (4 cas, 1.5%), mais aucune analyse statistique de la différence n'est mentionnée dans cette publication. L'EMEA⁸ a signalé de telles données pour de nombreux COXIBS et a demandé une adaptation des notices en conséquence : très rares cas (<1/10 000) : troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : œdème de Quincke, cas isolés d'exfoliation cutanée incluant : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), érythème polymorphe.

CONCLUSION



Cette étude montre, chez des patients souffrant d'arthrose ou d'arthrite rhumatoïde, un risque de survenue d'événement cardio-vasculaire thrombotique équivalent sous étoricoxib et diclofénac. Le choix du diclofénac comme comparateur, par rapport à d'autres AINS non sélectifs n'est pas idéal, d'autres AINS présentant probablement moins ce risque. Une extrapolation aux autres AINS non sélectifs n'est donc pas justifiée.

Références

1. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332:1302-8.
2. Garcia Rodriguez LA, Patrignani P. The ever growing story of cyclo-oxygenase inhibition. *Lancet* 2006;368:1745-7.
3. Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE, et al. Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial. *Curr Med Res Opin* 2002; 18:49-58.
4. Zacher J, Feldman D, Gerli R, et al; etoricoxib OA study group. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2003;19:725-36.
5. Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR, et al; Etoricoxib rheumatoid arthritis study. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29:1623-30.
6. Collantes E, Curtis SP, Lee KW, et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *BMC Fam Pract* 2002;3:1-10.
7. Hunt RH, Harper S, Watson DJ, et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1725-33.
8. European Medicines Agency. Opinion of the committee for medicinal products for human use pursuant to article 5 (3) of regulation (EC) No 726/2004, for non-selective Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID's). www.emea.eu.int/pdfs/human/opiniongen/nsaids.pdf

Rajouter de la rosiglitazone ou majorer la dose de glipizide chez des patients âgés présentant un diabète mal contrôlé ?

Rosenstock J, Goldstein BJ, Vinik AI, et al; and the RESULT Study Group. Effect of early addition of rosiglitazone to sulphonylurea therapy in older type 2 diabetes patients (>60 years): the Rosiglitazone Early vs SULphonylurea Titration (RESULT) study. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:49-57.

Analyse: E. Vermeire

RÉSUMÉ

Question clinique

Quelles sont l'efficacité, la sécurité et la tolérance de l'adjonction de rosiglitazone versus augmentation progressive de la dose de sulfonylurée chez des patients plus âgés présentant un diabète de type 2 et dont la glycémie est insuffisamment contrôlée avec la sulfonylurée en monothérapie ?

Contexte

La dose de sulfonylurée ou de metformine est souvent progressivement augmentée pour maintenir le contrôle glycémique. De précédentes études ont montré que la courbe dose-réponse des sulfonylurées fléchit avec le temps et l'étude UKPDS a observé, après trois ans de traitement, une nécessité pour 50% des diabétiques de recourir à plusieurs classes de médicaments pour obtenir un bon contrôle métabolique¹.

Population étudiée

Dans 48 centres nord-américains, sont recrutés 357 hommes et femmes âgés de plus de 60 ans présentant un diabète de type 2, traités depuis plus de trois mois par une dose sous-maximale de sulfonylurée et qui présentent

une glycémie à jeun oscillant entre 126 et 250 mg/dl. Les personnes présentant un angor sévère et instable, une ischémie coronarienne ou une insuffisance cardiaque (NYHA classe III/IV) sont exclues. Finalement, 227 patients diabétiques d'un âge moyen d'environ 68 (ET 6) ans (70% d'hommes) sont inclus dans l'étude. Leur diabète évoluait depuis en moyenne 6,8 (ET 6) années et les valeurs moyennes pour l'IMC sont d'environ 30 (ET 5) kg/m², pour la glycémie à jeun de 168 (ET 30) mg/dl et pour l'HbA_{1c} de 7,7% (ET 1). Parmi les participants, 99% prennent au moins un autre médicament, 57% présentent une hypertension et 47% une dyslipidémie.

Méthodologie

Etude contrôlée, randomisée en double aveugle. Après une période d'inclusion de quatre semaines, durant laquelle les participants sont traités par 10 mg de glipizide deux fois par jour et un placebo une fois par jour, les sujets sont répartis soit dans un groupe qui continue à recevoir du glipizide plus placebo (n=111), soit dans un groupe qui reçoit une fois par jour 4 mg de rosiglitazone et deux fois par jour 10 mg de glipizide (n=116). Les doses de rosiglitazone (et de placebo) et de glipizide sont

