

Le rofécoxib (Vioxx^{MD}) : est-ce une nouvelle option thérapeutique dans le soulagement des dysménorrhées primaires?

Ema Ferreira, Pharm. D., pharmacienne, Hôpital Ste-Justine/Université de Montréal
Chaire pharmaceutique Famille Louis-Boivin.

Résumé de l'étude

Titre - Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1999;94:504-8.

Auteurs - Morrisson BW*, Daniels SE, Kotey P*, Cantu N, Seidenberg B*.
*employés de Merck Research Laboratories

Commanditaires - Merck Research Laboratories, Ralway, New Jersey.

Cadre de l'étude - Étude menée par une compagnie de recherche clinique (SCIREX).

Le recrutement s'est fait via une annonce publicitaire et parmi des patientes ayant déjà participé à une étude sur les dysménorrhées dans les laboratoires SCIREX.

Le recrutement s'est déroulé sur une période de 3 mois (juin à septembre 1997).

Devis - Une étude à répartition aléatoire et à double insu contrôlée avec le placebo et un traitement conventionnel.

Patientes - Cent quatorze patientes sur 127 recrutées ont terminé l'étude. Les patientes incluses dans l'étude avaient les caractéristiques suivantes : âgées de 18 ans et plus, non enceintes, examen gynécologique fait dans la dernière année n'ayant démontré aucune pathologie sous-jacente, en santé, aucune allergie au naproxène ou autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les patientes étaient incluses si elles rapportaient des antécédents de dysménorrhée modérée (prise d'analgésiques en vente libre confère un soulagement significatif à presque tous les cycles; inconfort interfère avec les activités quotidiennes) à sévère (prise d'analgésiques en vente libre ne confère pas un soulagement significatif à tous les cycles ou des analgésiques prescrits requis; inconfort interfère avec les activités quotidiennes et le travail).

Intervention - Les patientes étaient réparties de façon aléatoire à un des 4 ordres de traitements suivants : abcd, bdac, cadb, dcba. Les lettres correspondent aux traitements suivants : a) placebo, b) rofécoxib 25 mg suivi de 25 mg par jour au besoin, c) rofécoxib 50 mg suivi de 25 mg par jour au besoin et d) naproxène sodique 550 mg aux 12 heures si besoin. Des comprimés placebo identiques étaient pris aux 12 heures au lieu du rofécoxib pour garder l'aveugle.

Après avoir consenti à participer à l'étude, les patientes recevaient les médicaments à l'étude, un journal de bord et un test de grossesse. Lorsque les douleurs menstruelles commençaient, les patientes prenaient le médicament à l'étude et durant les 12 heures qui suivaient, elles avaient à évaluer l'intensité et le degré des douleurs à 11 intervalles prédéterminés. Chaque patiente était appelée par téléchasseur pour leur rappeler les évaluations à faire. Les patientes pouvaient prendre des comprimés supplémentaires d'analgésiques de secours aux 12 heures si besoin. Les médicaments étaient pris pendant 4 cycles menstruels.

Points évalués - Le point principal évalué était le soulagement complet de la douleur sur une échelle validée de 0 à 32. La douleur était évaluée à des périodes prédéterminées dans un journal de bord par chaque patiente à l'aide d'une échelle. Le soulagement de la douleur était évalué sur une échelle de 0 à 4, 4 étant un soulagement complet. Les patientes notaient également les doses additionnelles d'analgésiques à 8 heures et 72 heures après le début du traitement, les patientes devaient évaluer le médicament sur une échelle de 0 à 4.

Résultats - Les groupes de traitement étaient comparables au départ. Le rofécoxib et le naproxène sodique étaient statistiquement supérieurs au placebo pour tous les points évalués.

Les effets secondaires les plus souvent rapportés ont été la nausée, une infection des voies respiratoires supérieures et la sécheresse de la bouche. Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes quant à l'incidence des effets indésirables.

Tableau I : Résultats principaux

Variable mesurée	Placebo n = 118	Rofécoxib (25/25 mg) n = 115	Rofécoxib (50/25 mg) n = 118	Naproxène sodique n = 122
Soulagement total (échelle de 0 à 32) (IC 95 %)	12,5 (10,9 - 14,0)	17,4* (15,8 - 19,0)	18,0* (16,4 - 19,5)	18,4* (16,9 - 19,9)
Patientes nécessitant une analgésie additionnelle dans les 12 premières heures (durée de l'analgésie) (%)	53 (44,9 %)	31* (27,0 %)	32* (27,1 %)	36* (29,5%)

IC : Intervalle de confiance

* p ≤ 0,006 par rapport au placebo. Aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes de traitement actif.

Tableau II : Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?	
Les patientes ont-elles été assignées de façon aléatoire par groupes de traitement?	OUI, les traitements ont été assignés à l'aide d'un programme informatisé. Les patientes ont été assignées à un des 4 ordres de traitements suivants : abcd, bdac, cadb, dcba.
Les conclusions de l'étude tiennent-elle compte de toutes les patientes ayant participé à l'étude? Le suivi des patientes a-t-il été complété?	127 patientes avaient été recrutées et 114 ont terminé l'étude. Les raisons d'exclusion sont : 2 grossesses en cours de traitement, 3 ont utilisé des médicaments interdits dans le protocole, 1 participait à deux études en même temps, 4 patientes se sont retirées de l'étude, 3 patientes n'ont pas eu 4 cycles de dysménorrhées modérées à sévères en 5 mois.
Les patientes ont-elles été évaluées dans le groupe auquel elles étaient réparties de façon aléatoire (intention de traiter)?	NON MENTIONNÉ
Les traitements ont-ils été à «l'insu» des patientes, des médecins et du personnel impliqués?	OUI, l'étude était à double insu. La personne faisant l'allocation ne participait pas à l'évaluation des patientes. L'utilisation d'un placebo identique permettait de garder l'identification du médicament inconnue.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI, pour le nombre de patientes souffrant de dysménorrhée modérée ou sévère. Les autres caractéristiques ne sont pas mentionnées.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	Les patientes pouvaient prendre des analgésiques de secours. Le type d'analgésique n'est pas spécifié dans l'étude.
Quels sont les résultats?	
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Les seules données qui permettent de calculer le nombre de patientes à traiter sont le nombre de patientes nécessitant une analgésie de secours dans les 12 premières heures. En les comparant au placebo, il faut uniquement traiter 5 ou 6 patientes pour éviter une dose additionnelle d'analgésique avec le naproxène sodique ou le rofécoxib.
Quelle est la précision de l'effet évalué?	Les intervalles de confiance sont généralement étroits pour l'ensemble des points évalués.
Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de mes soins pharmaceutiques?	
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patientes?	La définition de dysménorrhée primaire choisie est adéquate. La sévérité des symptômes est assez importante pour nécessiter un traitement pharmacologique.
Est-ce que tous les résultats ou «impacts» cliniques ont été considérés?	Il aurait été souhaitable d'évaluer le taux d'absentéisme et la réduction des activités quotidiennes
Est-ce que les bénéfices obtenus sont cliniquement significatifs?	Les résultats sont cliniquement significatifs lorsqu'on compare le rofécoxib au placebo. Toutefois, il n'y a pas eu de différence significative entre le naproxène sodique et le rofécoxib.

Conclusion

Dans cette étude à répartition aléatoire comparant le rofécoxib au placebo et au naproxène sodique, le rofécoxib s'est avéré supérieur au placebo et équivalent au naproxène sodique dans le soulagement des dysménorrhées primaires. Cette étude est la première démontrant une efficacité d'un antagoniste de la cyclooxygénase-2 (COX-2) dans le traitement des dysménorrhées primaires.

Cette étude comporte plusieurs points positifs tels que la répartition aléatoire des traitements, un bon suivi des patientes et l'utilisation d'un placebo identique pour garder l'insu. De plus, les variables ont été mesurées à l'aide d'échelles validées lors d'études précédentes. Ces variables incluent : le soulagement total (variable principale), l'intensité de l'effet analgésique, l'évaluation globale par les patientes, le début d'action de l'analgésie, la durée de l'analgésie et les doses d'analgésie de secours additionnelles. Il aurait été souhaitable d'évaluer l'absentéisme (travail et études) ainsi que l'impact sur les activités quotidiennes.

Le nombre de patients à traiter (NPT) n'a pas été calculé car les résultats entre le naproxène et le rofécoxib ne sont pas significatifs. Les seules données qui permettent de calculer le NPT sont le nombre de patientes nécessitant une analgésie de secours dans les 12 premières heures. En les comparant au placebo, il faut uniquement traiter 5 ou 6 patientes pour éviter une dose additionnelle d'analgésique avec le naproxène sodique ou le rofécoxib.

Le prix approximatif d'un traitement de 3 jours de naproxène sodique (550 mg PO q 12 h) est de 7,32 \$ et celui de rofécoxib (25 ou 50 mg PO stat suivi de 25 mg PO q 24 h) est de 3,96 \$ à 5,28 \$ (honoraires non inclus). Le rofécoxib a donc comme avantages, un prix plus bas que le naproxène sodique et une administration plus simplifiée. Toutefois, il y a des options de traitement moins dispendieuses que le naproxène sodique qui sont offertes sur le marché (ibuprofène, naproxène, etc.).

Le rofécoxib semble une option de traitement intéressante pour le soulagement des dysménorrhées primaires car son efficacité, son prix et son profil d'effets indésirables sont similaires au naproxène sodique.