# LE MÉDICAMENT DU MOIS
# Etoricoxib (Arcoxia®)

P. LECLERCQ (1), M.G. MALAISE (2)

**RÉSUMÉ : L'etoricoxib (Arcoxia®) est un nouvel anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) inhibant sélectivement la forme inductible de la cyclo-oxygénase (COX-2). Il possède une sélectivité pour la COX-2 supérieure à celle des autres anti-COX-2 sélectifs actuellement disponibles comme le rofecoxib, valdecoxib ou celecoxib. L'etoricoxib est disponible sous forme de comprimés à 60, 90 et 120 mg. Il est remboursé dans la polyarthrite rhumatoïde à la dose de 90 mg/j, dans l'arthrose à la dose de 60 mg/j et dans la crise de goutte aiguë à la dose de 120 mg/j. L'efficacité de l'etoricoxib a été évaluée dans de nombreuses études contrôlées randomisées, montrant une efficacité identique aux autres AINS non sélectifs avec moins d'effets secondaires au niveau gastro-intestinal.**

**ETORICOXIB (ARCOXIA®)**

**SUMMARY : Etoricoxib (Arcoxia®) is a novel non steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) that selectively inhibits the inducible form of cyclo-oxygenase (COX), COX-2. Etoricoxib has a higher COX-1/COX-2 selectivity ratio than the other COX-2-selective NSAIDs as rofecoxib, valdecoxib or celecoxib. Tablets of 60, 90 and 120 mg are available. The recommended dosage of etoricoxib is 60 mg/day for osteoarthritis, 90 mg/day for rheumatoid arthritis and 120mg/day for acute gouty arthritis. Etoricoxib's efficacy has been widely studied in comparative studies, showing the same efficacy as non-COX-2 selective NSAID, with fewer gastro-intestinal adverse effects.**

**KEYWORDS : *NSAID - Etoricoxib - Osteoarthritis - Rheumatoid arthritis - Gout - COX-2***

## INTRODUCTION

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont utilisés depuis plusieurs décennies dans le traitement de la douleur et de l'inflammation. Les AINS conventionnels sont très efficaces dans la prise en charge thérapeutique de la douleur, mais possèdent un index thérapeutique assez étroit en raison, notamment, de l'augmentation du risque de complications gastro-intestinales (GI) associées. Les AINS affectent la voie de l'acide arachidonique en inhibant la cyclo-oxygénase (COX), diminuant de ce fait la production des prostaglandines et du thromboxane. Il existe au moins deux isoformes de la COX (1); COX-1 qui une forme constitutive et COX-2 qui est inductible. Les produits de la COX-1 sont impliqués dans la fonction plaquettaire, la régulation du débit sanguin rénal ainsi que les mécanismes de défense de la muqueuse GI. COX-2 est responsable de la production des prostaglandines régulant les mécanismes de la douleur et de l'inflammation. C'est principalement de son inhibition que résulte l'effet anti-douleur et anti-inflammatoire des AINS. On doit donc attendre des anti-COX-2 sélectifs d'être aussi efficaces que les AINS classiques, avec moins d'effets secondaires au niveau GI que les inhibiteurs non sélectifs.

## PHARMACODYNAMIQUE

Un grand nombre d'inhibiteurs de la cyclo-oxygénase ont été évalués in vitro, leur ratio de sélectivité appelé COX1/COX2 IC 50 est rapporté dans la figure 1 (IC 50 = concentration nécessaire pour inhiber l'activité de la COX de 50 %). Les inhibiteurs non-sélectifs de la cyclo-oxygénase obtiennent un ratio COX1/COX2 de 0,5-3,0 alors que les COX-2 sélectifs ont, quant à eux, un ratio de 18-344(2). La sélectivité de l'etoricoxib pour la COX-2 est supérieure aux autres anti-COX-2 sélectifs comme le rofecoxib, le valdecoxib et le celecoxib (2, 3). Une étude réalisée sur les échantillons sanguins de patients ayant reçu de l'etoricoxib a montré des résultats comparables à ceux des études in vitro (diminution d'activité COX-1 plaquettaire et COX-2 monocytaire), avec une sélectivité de l'etoricoxib pour la COX-2 trois fois supérieure à celle du rofecoxib (4).

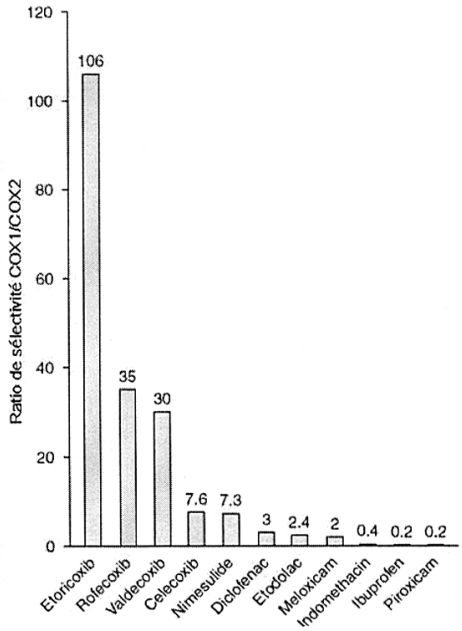


Fig.1 Ratio de sélectivité COX-1/COX2 de différents AINS (15)

(1)Etudiant 4ème doctorat, Université de Liège ;
(2)Chargé de cours, Département de Médecine interne, Chef du Service de Rhumatologie, CHU Sart-Tilman Liège .

Une étude réalisée sur les échantillons sanguins de patients ayant reçu différentes doses de etoricoxib a démontré une inhibition dose dépendante de la COX-2, sans inhibition de la COX-1, jusqu'à des doses de 150 mg par jour (5). L'etoricoxib n'a pas d'effets sur la fonction plaquettaire et n'interfère pas avec l'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine à faible dose (5, 6). Les inhibiteurs de la COX-2 réduisent la formation de la prostacycline systémique sans altérer la thromboxane plaquettaire, mais la signification clinique de ces observations n'a pas encore été clairement établie (7, 8). La synthèse de PGE2 au niveau de la muqueuse gastrique n'est pas significativement modifiée et les pertes occultes de sang au niveau du tractus GI sont comparables au groupe placebo (9). Ces résultats semblent démontrer que l'etoricoxib est une molécule COX-2 sélective aux doses thérapeutiques.

## PHARMACOCINÉTIQUE

Administré par voie orale, l'etoricoxib est bien absorbé. La biodisponibilité est proche de 100%. Au steady state, obtenu après une semaine de prise quotidienne de 120 mg, le pic de concentration plasmatique (Cmax) est atteint environ une heure après l'administration (Tmax). Aucune altération significative de la vitesse ou du taux d'absorption de la molécule n'a été observée en cas de prise concomitante d'un repas standard. La liaison de l'etoricoxib aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 92 %.

L'etoricoxib est essentiellement éliminé par voie rénale (70%), principalement sous forme de métabolites dont l'activité est 15 fois moins importante que son composé initial (10). L'équilibre plasmatique est atteint dans les sept jours suivant l'administration quotidienne d'etoricoxib (30, 60, 120 et 240 mg) ; soit une demi-vie proche de 22 heures, qui semble être indépendante de la dose (8). Après injection intra-veineuse d'une dose unique d'etoricoxib 25 mg, la clairance plasmatique est approximativement de 3L/h (11). L'etoricoxib est très largement métabolisé avec moins de 1 % de la dose administrée retrouvé sous forme inchangée dans les urines (11). Il semble que le CYP 3A4 contribue à métaboliser l'etoricoxib en son dérivé 6'-hydroxyméthyl, métabolite peu ou pas actif sur la COX-2 et non actif sur la COX-1 (10).

Les paramètres pharmacocinétiques de l'etoricoxib sont comparables entre les hommes et les femmes, le sujet âgé (>65 ans) et le sujet jeune (y compris les adolescents à partir de 12 ans avec un poids minimal de 40 kg) (11). Les paramètres pharmacocinétiques des patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère et des patients en insuffisance rénale terminale sous hémodialyse ne sont pas significativement différents de ceux des sujets sains. Par contre, il existe une accumulation de la molécule en cas d'insuffisance hépatique même légère (augmentation de 16 % de l'AUC (Area Under the Curve)) .

## INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES POSSIBLES

L'etoricoxib n'induit pas de modifications de la pharmacocinétique plasmatique de la prednisone/prednisolone, du kétoconazole ou des antiacides (12, 13). Par contre, il peut influencer la pharmacocinétique plasmatique des anticontraceptifs oraux, de la digoxine, du méthotrexate, et des anticoagulants oraux :

a) L'administration concomitante de la pilule contraceptive et de 120 mg d'etoricoxib s'accompagne d'une élévation du taux sérique d'éthyniloestradiol (EE) de 50-60 %. Cette augmentation doit être prise en compte lors du choix d'un contraceptif oral à utiliser avec l'etoricoxib, particulièrement en cas d'intolérance aux oestrogènes. Une augmentation de l'exposition à l'EE peut augmenter l'incidence de survenue d'effets indésirables liés aux contraceptifs oraux (par exemple des événements thrombotiques chez des femmes à risque)(11).

b) Deux études ont évalué les effets de l'etoricoxib chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par méthotrexate. Des doses de 60-90 mg/j d'etoricoxib, posologie validée pour la PR, n'ont pas modifié le taux plasmatique de méthotrexate, ni sa clairance rénale. Les études effectuées avec une dose de 120 mg/j ont, quant à elles, donné des résultats contradictoires; dans la première étude, il n'y a pas eu d'effets, tandis que la seconde a montré une augmentation du taux plasmatique de méthotrexate de 28 % avec une diminution de la clairance rénale de l'ordre de 13 %. Une surveillance adéquate de la toxicité du méthotrexate est dès lors recommandée lorsque l'etoricoxib et le méthotrexate sont administrés de façon concomitante (11, 14 15).

c) Les patients ayant un risque élevé de toxicité par la digoxine doivent être surveillés quand l'etoricoxib est administré de façon concomitante. En effet, une faible augmentation du Cmax de la digoxine (33 %) a été observée chez des patients ayant reçu 120 mg d'etoricoxib pendant 10 jours (11).

d) L'administration quotidienne d'etoricoxib 120mg chez des patients traités au long cours par warfarine a été associée à une augmentation moyenne de 13 % de l'INR. Par conséquent, l'INR des patients recevant de la warfarine et de l'etoricoxib doit être étroitement surveillé, particulièrement lors de l'instauration d'un nouveau traitement par etoricoxib ou lors d'un changement de posologie (11).

Comme les autres AINS, l'etoricoxib peut majorer l'effet néphrotoxique de la ciclosporine et du tacrolimus ainsi que les taux plasmatiques de lithium. La fonction rénale ainsi que la lithémie doivent dès lors être monitorisées si ces drogues sont co-administrées. L'etoricoxib, comme d'autres COX-2 sélectifs (rofecoxib, celecoxib), peuvent légèrement diminuer l'effet de différentes classes d'anti-hypertenseurs comme les inhibiteurs de l'angiotensine convertase et le furosémide. Chez certains patients dont la fonction rénale est détériorée (patients déshydratés, patients âgés, …), la co-administration d'un IEC et de substances inhibant la COX peut entraîner une détérioration supplémentaire de la fonction rénale, habituellement réversible.

La voie métabolique principale de l'etoricoxib dépend des enzymes du système cytochrome P450. Le CYP3A4 semble contribuer majoritairement au métabolisme de l'etoricoxib in vivo (16). Des études in vitro indiquent que le CYP2D6, CYP1A2 et le CYP 2C19 peuvent également catalyser la voie métabolique principale, mais leur rôle quantitatif n'a pas été étudié in vivo (17, 18).

## INDICATIONS CLINIQUES

L'etoricoxib a été évalué dans des études cliniques randomisées pour cinq indications différentes :

1. Arthrose
2. Polyarthrite rhumatoïde
3. Crise de goutte aiguë
4. Douleurs aiguës
5. Lombalgies chroniques

### *ARTHROSE*

L'efficacité de l'etoricoxib a été évaluée dans une étude contrôlée, randomisée en double insu, dans laquelle 617 patients souffrant d'arthrose ont été traités pendant 14 à 56 semaines. À la dose de 60 mg/j p.o., l'etoricoxib s'est avéré significativement plus efficace que le placebo et aussi efficace que le diclofénac 150 mg/j (19). La dose de 90 mg n'a pas apporté de bénéfice additionnel par rapport à la dose de 60 mg. Une autre étude comparant l'etoricoxib à celle du naproxène dans l'arthrose a démontré une efficacité similaire des deux drogues (4).

### *POLYARTHRITE RHUMATOÏDE*

Deux études contrôlées, randomisées en double insu, avec contrôle placebo ont évalué l'efficacité de l'etoricoxib 90 mg p.o. versus naproxène 500 mg. Les résultats des études montrent que l'etoricoxib est significativement plus efficace que le placebo mais aussi que le naproxène tant du point de vue de la qualité de vie que de la douleur (20, 21, 22).

### *CRISE DE GOUTTE AIGUË*

L'efficacité clinique de l'etoricoxib dans la crise de goutte aiguë a été évaluée dans une étude contrôlée, randomisée en double insu, en comparaison avec l'indométhacine. L'etoricoxib 120 mg (n=75) et l'indométacine 50 mg 3 fois par jour (n=75) ont été administrés pendant 8 jours à des patients souffrant d'une crise goutteuse.

Cette étude a montré une efficacité comparable des deux traitements tant au niveau de la vitesse de résolution que du point de vue de la diminution de l'inflammation (23).

### *DOULEURS AIGUËS*

*Douleur post-opératoire après chirurgie dentaire*

Deux études randomisées contre-placebo ont étudié l'effet de l'etoricoxib sur la douleur post-opératoire en dentisterie (24, 25). Elles ont démontré que l'etoricoxib administré p.o. à la dose de 120 mg/j est aussi efficace que le naproxène sur la douleur. L'etoricoxib agit dès la 24ème minute qui suit son administration et l'effet perdure de manière efficace au-delà de la 24ème heure post-administration.

*Dysménorrhée primaire*

Une étude randomisée, en double insu avec contrôle placebo, comparant l'efficacité de l'etoricoxib 120 mg au naproxène sodium 550 mg a montré une efficacité identique des deux substances face au placebo (26).

### *DOULEURS CHRONIQUES*

Une étude a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité de l'etoricoxib dans le traitement des lombalgies chroniques (>3mois) (27, 28). L'etoricoxib 60 et 90 mg p.o. montre une efficacité clinique supérieure au placebo. Les résultats, observés dès la première semaine d'utilisation, atteignent un maximum après un

mois et perdurent au-delà du troisième mois d'utilisation.

## TOLÉRANCE

L'etoricoxib a été en général bien toléré chez les sujets étudiés.

*Effets gastro-intestinaux*

Une étude a comparé l'incidence de survenue des effets gastro-intestinaux secondaires au traitement par etoricoxib en comparaison avec des AINS classiques (naproxène, diclofénac, ibuprofène). Cette étude démontre que l'etoricoxib réduit de moitié les complications GI (perforations, ulcères GI et saignements digestifs) en comparaison avec les autres AINS non-sélectifs (29). Il a également été démontré que l'etoricoxib réduit de 40 % le nombre d'abandon du traitement dû aux effets secondaires GI (7, 29).

*Effets rénaux*

Les prostaglandines rénales peuvent jouer un rôle compensateur dans le maintien de la perfusion rénale. De ce fait, en cas d'altération de la perfusion rénale, l'administration d'etoricoxib peut entraîner une diminution locale de la synthèse de prostaglandines et, secondairement, du débit sanguin rénal, altérant ainsi la fonction rénale. Les patients les plus exposés sont ceux chez qui préexistent une altération significative de la fonction rénale, une insuffisance cardiaque non compensée ou une cirrhose. Chez ces sujets, la fonction rénale doit être surveillée. Comme avec les autres AINS, et, suite à l'inhibition de la production de prostaglandines vasodilatatrices par blocage de la COX, un trouble de la fonction rénale peut être observé avec rétention hydrosodée, œdèmes, hypertension artérielle, plus exceptionnellement aggravation d'une insuffisance rénale (11). Des élévations des transaminases (ALAT et/ou ASAT) (approximativement 3X la limite supérieure de la normale) ont été rapportées chez environ 1% des patients traités par etoricoxib à 60 et 90 mg/j pendant une période allant jusqu'à un an (30). Si des signes d'insuffisance hépatique se présentent ou des anomalies des tests de la fonction hépatique persistent, le traitement devra être interrompu (31).

## DOSE ET ADMINISTRATION

La dose recommandée d'etoricoxib est de 60 mg/j pour l'arthrose ou les douleurs chroniques musculo-squelettiques, 60 à 120 mg/j pour les dysménorrhées primaires, 90 mg/j dans la polyarthrite rhumatoïde et 120 mg/j pour la crise de goutte aiguë ou les douleurs dentaires aiguës (15).

## ETORICOXIB : STATUT ACTUEL

L'etoricoxib est un AINS COX-2 sélectif qui a été approuvé par de nombreux pays à travers le monde. Les indications étudiées et validées sont la prise en charge de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite goutteuse aiguë, la douleur musculo-squelettique chronique (y compris les lombalgies chroniques), les douleurs post-opératoires en dentisterie et les dysménorrhées primaires. Cependant, le remboursement n'est prévu que dans les trois premières indications càd :

a) 60 mg/j de traitement pour l'arthrose des sujets de plus de 65 ans dont les crises hyperalgiques sont insuffisamment soulagées avec le paracétamol à doses optimales (remboursement d'un conditionnement de 98 compr. pour une période de 196 jours ; à prolonger, si nécessaire, pour une période de 392 j).

b) 90 mg/j en cas de polyarthrite rhumatoïde.

c) 120 mg/j de traitement en cas de crise aiguë de goutte (remboursement de 1 conditionnement de 28 compr. à 120 mg pendant une durée de 336 jours).

## CONCLUSION

L'etoricoxib est un AINS COX-2 sélectif de nouvelle génération dont l'efficacité est identique à celle des AINS non sélectifs, mais dont le profil de sécurité gastro-intestinal est supérieur. L'etoricoxib détient un ratio de sélectivité COX-1/COX-2 supérieur à celui des autres «coxibs» actuellement commercialisés. Cette molécule est donc particulièrement indiquée chez les patients à risque sur le plan digestif, notamment les sujets agés et les patients aux antécédents d'ulcères gastro-duodénaux. À noter également qu'il s'agit du seul AINS COX-2 sélectif remboursé dans la prise en charge de la crise de goutte.

## RÉFÉRENCES

1. Brooks P, Emery P, Evans JF, et al.— Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology* (Oxford) 1999, **38**, 779-88.

2. Riendeau D, Percival MD, Brideau C, et al.— Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. J *Pharmacol Exp Ther* 2001, **296** (2), 558-66

3. Patrignani P, Tacconelli S, Capone ML, et al.— *The selectivity of novel COX-2 inhibitors in human whole*

*blood assays of COX-isozyme activity* [abstract]. EULAR 2002 Annual European Congress of Rheumatology; 2002 12-15 Jun; Stockholm.

4. Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE, et al.— Efficacy and tolerability profile of etoricoxib: a randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial. *Curr Med Res Opin* 2002, **18** (2), 49-58.

5. Dallob A, Deprè M, De Lepeleire I et al.— MK-0663, a highly selective inhibitor of COX-2 in humans. *Ann Rheum Dis* 2000, **59** (suppl. 1) :331.

6. Wagner JA, Kraft W, Burke J, et al.— The COX-2 inhibitor etoricoxib did not alter the anti-platelet effects of low-dose aspirin in healthy volunteers [abstract no. 498]. *Arthritis Rheum* 2001, **44** (Suppl.) (9), S135

7. De Lepeleire I, Dallob A., Gerrits M et al.— *Biochemical activity, safety and pharmacokynetics after multiple doses of MK-0663, a COX-2 specific inhibitor, in healthy volunteers.* VII World Conference of Clinical Pharmacology and Therapeutics IUPHAR. Florence, Italy (2000) 456.

8. Agrawal NGB, Porras AG, Matthews CZ et al.— Dose proportionality of oral etoricoxib, a highly selective COX-2 inhibitor, in headline volunteers. J *Clin Pharm* 2001, **41**, 1006-1110.

9. Hunt RH, Bowen B, James C et al.— COX-2 specific inhibition with MK-0663 120 mg q.d. over 4 weeks did not increase fecal blood loss: a controlled study with placebo and ibuprofen 800 mg t.i.d [abstract no. 3031]. *Gastroenterology* 2001, **120** (Suppl. 1) (5), 597

10. Chauret N, Yergey JA, Brideau C et al.— In vitro metabolism consideration, including activity testing of metabolites, in the discovery and selection of the COX-2 inhibitor etoricoxib (MK-0663). *Bioorg Med Chem Lett* 2001, **11**, 1059-62.

11. Merck Sharp & Dohme Limited.— *Arcoxia (etoricoxib) tablets: summary of product characteristics*. 2002.

12. De Lepeleire I, Gottesdiener K, Shahane A, et al.— *MK-0663 (a COX-2 inhibitor) did not affect prednisolone/prednisone plasma levels in healthy volunteers* [abstract no. 455]. 7th World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeu-tics and the 4th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2000 15-20 Jul; Florence, 118.

13. Wagner JA, Agrawal NGB, Guillaume M, et al.— Lack of effect of antacids on single-dose pharmacokinetics of MK-0663 [abstract no. 110]. *Clin Pharmacol Ther* 2001, **69** (Suppl.) (2), 60.

14. Patrignani P, Capone ML, Tacconelli S.— Clinical pharmacology of etoricoxib : a novel selective COX-2 inhibitor. *Expert Opin Pharmacother* 2003, **4**, 262-83.

15. Cochrane DJ, Jarvis B and Keating GM. Etoricoxib. *Drugs* 2002, **62**(16), 1-15.

16. Kassahun K, Mc Intosh IS, Shou M et al.— Role of human liver cytochrome P450 3A in the metabolism of etoricoxib, a novel cyclooxygenase-2 selective inhibitor. *Drug Metab Dispos* 2001, **29** (6), 813-20

17. Tang C, Shou M, Mei Q et al.— Major role of human liver microsomal cytochrome P450 2C9 in the oxydation métabolisme of celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 2000, **298**, 453-459.

18. Hamman MA, Thompson GA, Hall SD.— Regioselective and stereoselective metabolism of ibuprofen by human cytochrome P450 2C. *Biochem Phar* 1997, **54**, 33-41.

19. Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C et al.— Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology* (Oxford) 2002, **41**(9), 1052-61.

20. Curtis SP, Maldonado-Cocco J, Lozada B et al.— Characterization of the clinically effective dose range of MK-0663, a COX-2 selective inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis [abstract no. 955]. *Arthritis Rheum* 2000, **43**(Suppl.), 226

21. Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR, et al.— A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002, **29** (8), 1623-30

22. 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, May 22, **3** (1), 10.

23. Schumacher HR Jr, Boice JA, Daikh DI, et al.— Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002 Jun 22, **324** (7352), 1488-92.

24. Malmstrom K, Shahane A, Fricke JR, et al.— MK-0663, an investigational COX-2 inhibitor: the effect in acute pain using the dental-impaction model [abstract no. 1393]. *Arthritis Rheum* 2000, **43** (Suppl.) (9), 299

25. Malmstrom K, Kotey P, Coughlin H, et al.— Efficacy of etoricoxib, naproxen sodium, and acetaminophen/codeine in acute dental pain. *Clin Pharmacol Ther* 2001, **69** (Suppl.)(2), 2

26. Malmstrom K, Kotey P, Cichanowitz N, et al.— The effect of etoricoxib, a highly selective COX-2 inhibitor, in primary dysmennorrhea: a randomized, double-blind, crossover study [abstract no. 783]. *J Pain* 2002, **3** (Suppl.), 46.

27. Geba GP, Seger W, Adler JL, et al.— *Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: a 3 month placebo-controlled trial* [abstract]. EU-LAR 2002 Annual European Congress of Rheumatology, 2002 12-15 Jun, Stockholm

28. Geba G, Puopolo A, Birbara C, et al.— Treatment of chronic low back pain (LBP) with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: a three-month placebo-controlled trial [abstract no. 647]. *J Pain* 2002, **3** (Suppl. 1), 12.

29. Curtis SP, Lee M, Ng J, et al.— *Fewer upper-GI perforations, ulcers and bleeds (PUBS) with etoricoxib than with nonselective cyclooxygenase inhibitors (NSAIDS)* [abstract]. EULAR 2002 Annual European Congress of Rheumatology, 2002 12-15 Jun

30. Zacher J, Feldman D, Gerli R et al.— A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin.* 2003, **19**, 725-36.

31. Curtis SP, Braunstein N, Sperling R, et al.— *Renovascular safre profile of etoricoxib* [abstract and poster]. EULAR 2002 Annual European Congress of Rheumatology; 2002 12-15 Jun, Stockholm.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof M. Malaise, Service de Rhumatologie, CHU Sart-Tilman, B35, 4000 LIEGE (Michel.Malaise@ulg.ac.be)