EXERCICE N° 42 : **Ne pas se tromper de casting**

Le *ticagrélor* (Brilique°), un antiagrégant plaquettaire, a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans l'Union Européenne, dans les syndromes coronariens aigus. En France, pour obtenir l'agrément aux collectivités et un remboursement par l'assurance maladie, la firme a communiqué à la Commission de la transparence une "note d'intérêt thérapeutique" visant à situer le *ticagrélor* par rapport aux médicaments déjà sur le marché. Pour vous exercer à la lecture critique de ce type de document, l'équipe *Prescrire* vous propose de lire des extraits de cette "note", puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et les commentaires de la Rédaction. Pour vous aider dans cet exercice, l'équipe *Prescrire* vous propose de lire aussi des extraits d'articles parus dans *Prescrire* sur l'intérêt des antiagrégants plaquettaires et un extrait du rapport d'évaluation du *ticagrélor* de la Food and Drug Administration (FDA) étatsunienne.

EXTRAITS
DE LA VERSION ORIGINALE DE LA "NOTE D'INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE" DE LA FIRME POUR LA COMMISSION FRANÇAISE DE LA TRANSPARENCE (1)

(...)

3-2-1 Méthodologie de l'essai Plato

Objectif de l'étude : *démontrer la supériorité du ticagrélor (Brilique) comparé au clopidogrel (Plavix) en association à l'aspirine sur la réduction des événements cardiovasculaires (mortalité cardiovasculaire, IDM* [infarctus du myocarde] *non fatal, AVC* [accident vasculaire cérébral] *non fatal) dans le traitement des patients ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde avec ou sans sus-décalage du segment ST) sur une période de suivi de 12 mois.*

Plan de l'étude : *étude de phase III, sur plus de 18 500 patients, multicentrique (800 centres), internationale (43 pays dont la France avec 35 centres), de supériorité, versus comparateur actif, randomisée en double aveugle et double placebo.*
Les patients devaient être randomisés dans les 24 h suivant l'apparition de la symptomatologie ischémique myocardique.

Critères d'inclusion : *Patients âgés de 18 ans et plus, hospitalisés pour syndrome coronaire aigu SCA ST – (angor instable/NSTEMI) ou SCA ST+ (STEMI).*
[NDLR : SCA : syndrome coronaire aigu, NSTEMI : Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, STEMI : ST-Segment Elevation Myocardial Infarction]
(…)

Posologies des traitements comparés :
• Ticagrélor : une dose de charge de 180 mg puis 2x90 mg/j, per os. Une dose de charge supplémentaire de 90 mg était administrée aux patients avec indication d'angioplastie, si celle-ci était réalisée plus de 24h après la randomisation.
• Clopidogrel en l'absence d'un traitement antérieur par une thiénopyridine, la dose initiale était de 300 mg pour les patients naïfs de clopidogrel. Pour les patients déjà sous traitement avant randomisation, la dose d'entretien de 75 mg/j était poursuivie. Sur décision de l'investigateur, une dose de charge supplémentaire de 300 mg était autorisée dans les deux groupes pour les patients avec indication d'angioplastie.
• Aspirine : une dose de charge de 75 à 325 mg per os ou de 250 à 500 mg IV dans les 24 heures précédant l'angioplastie, puis 75 à 162 mg/j en dose

Téléchargé sur prescrire.org le 08/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

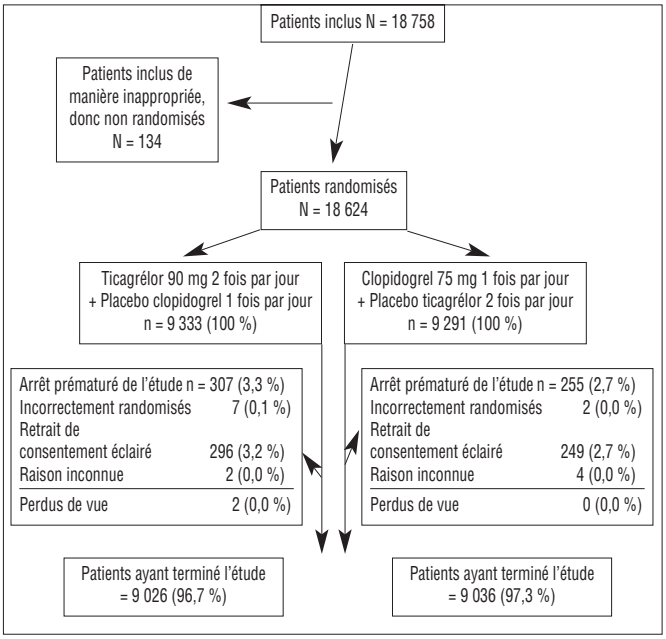
d'entretien.
Les patients pouvaient être traités médicalement, par une intervention coronarienne percutanée (ICP) ou par pontage aorto-coronaire (PAC).

Critères d'évaluation de l'étude Plato

Efficacité
Critère principal de jugement (critère composite) : délai entre la randomisation et la survenue du premier des événements suivants : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal.

Critères secondaires :
• Critère principal de jugement dans le sous-groupe de patients en intention de traitement invasif (pontage aorto-coronaire, angioplastie coronaire).
• Critère composite : décès de toute cause, infarctus du myocarde (IDM) ou accident vasculaire cérébral (AVC).
• Critère composite : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC, récidive d'ischémie sévère, récidive d'ischémie, accident ischémique transitoire (AIT), ou autre événement thrombotique.
• Chaque élément du critère principal de jugement.
• Chaque élément du critère principal de jugement à 30 jours et de 31 à 360 jours.
• Incidence de survenue des thromboses de stent (critères de l'Academic Research Consortium).
• Mortalité toute cause.
(…)

3-2-2 Population étudiée
Figure 6 : Schéma de l'étude et répartition des patients pour l'analyse du critère d'efficacité en intention de traiter
(…)



Téléchargé sur prescrire.org le 08/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 42 : **Ne pas se tromper de casting**

Tableau 4 : Traitements et prise en charge [extraits]

caractéristiques	ticagrélor (N = 9 333)	clopidogrel (N = 9 291)	valeur de p
Patients recevant le traitement – nb. (%)	9 235 (98,9)	9 186 (98,9)	
Interruption prématurée du traitement à l'étude – nb. (%)	2 186 (23,4)	1 999 (21,5)	0,002
Durée du traitement (médiane en jours)	277	277	
Procédures invasives réalisées pendant l'hospitalisation – nb. (%)			
Traitement invasif programmé	6 732 (72,1)	6 676 (71,9)	0,68
Angiographie coronaire	7 599 (81,4)	7 571 (81,5)	0,91
ICP pendant l'hospitalisation	5 687 (60,9)	5 676 (61,1)	0,83
Procédures invasives réalisées pendant l'étude – nb. (%)			
Angioplastie coronaire percutanée	5 978 (64,1)	5 999 (64,6)	0,46
Pose de stent	5 640 (60,4)	5 649 (60,8)	0,61
Stents nus	3 921 (42,0)	3 892 (41,9)	0,87
Stents actifs	1 719 (18,4)	1 757 (18,9)	0,40
Pontage aorto-coronarien	931 (10,0)	968 (10,4)	0,32

ICP : Intervention coronaire percutanée.

Les patients de l'étude Plato ont été admis pour un SCA ST+ (38 %) ou SCA ST- (60 %). Ils pouvaient être naïfs de tout traitement antiagrégant plaquettaire ou préalablement traités par aspirine (32 %) ou clopidogrel (8 %). Afin d'être fidèle à la pratique courante et aux recommandations de prise en charge du SCA à la phase aiguë, le protocole de l'étude prévoyait une inclusion et une randomisation dans les 24 h qui suivaient l'apparition des premiers symptômes d'ischémie myocardique. La médiane du délai entre l'apparition des premières douleurs et l'inclusion était de 11,3 heures et l'angioplastie a été réalisée dans un délai médian de 20 minutes pour les patients avec un STEMI et 3,93 h pour les patients avec un NSTEMI après la première prise de traitement à l'étude.

Environ 64 % des patients dans chaque groupe de traitement ont été traités par angioplastie. 76 % de ces angioplasties ont été réalisées dans les 24 h suivant la randomisation.

Le bénéfice des AAP [antiagrégants plaquettaires] *en pré-angioplastie a été prouvé par les études Acuity et Credo et les recommandations de prise en charge du SCA préconisent un traitement précoce par thiénopyridine. De ce fait, le protocole de l'étude Plato autorisait un prétraitement par une dose de charge de clopidogrel pour les patients chez lesquels était prévu un traitement par angioplastie et 46 % des patients dans chaque bras de l'étude ont donc reçu une dose de charge de clopidogrel avant randomisation.*

Téléchargé sur prescrire.org le 08/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Afin d'éviter toute perte de chance dans le groupe clopidogrel, les doses utilisées étaient conformes à la pratique actuelle. Ainsi, 79,1 % des patients ont reçu au moins 300 mg et 19,6 % au moins 600 mg entre le moment de l'événement initial et jusqu'à 24 heures après la randomisation.
Le traitement à la phase hospitalière était conforme aux recommandations actuelles puisque 97 % des patients ont reçu de l'aspirine, 56 % une héparine non fractionnée, 51 % une héparine de bas poids moléculaire et 26 % un anti-GPIIb/IIIa. Une coronarographie a été effectuée chez 81 % des patients et 61 % ont été traités par angioplastie. À la sortie de l'hôpital, 89 % des patients avaient une prescription de bêtabloquant, 88 % un antagoniste du système rénine-angiotensine, 90 % une statine et 45 % un inhibiteur de la pompe à protons. Les arrêts du traitement à l'étude étaient de 23,4 % dans le groupe ticagrélor vs 21,5 % dans le groupe clopidogrel (p = 0,002). Le taux d'observance général était de 82,8 % et la durée médiane d'exposition au traitement était de 277 jours.
Ainsi, les conditions de prise en charge des patients de l'étude Plato sont conformes à celles des pratiques recommandées.
(…)

3-2-3 Résultats d'efficacité

3-2-3-1 Critère principal

Les événements du critère d'évaluation composite (décès cardiovasculaires, IDM non fatals, AVC non fatals) ont été significativement moins fréquents dans le groupe ticagrélor que dans le groupe clopidogrel : 9,8 % vs 11,7 % à 12 mois, soit une diminution du risque relatif d'apparition du premier événement de 16 % (HR = 0,84 [0,77 – 0,92], p < 0,0001).
(…)

Éléments du critère principal composite

Tableau 5 : Résultats des critères d'efficacité

[Extraits]

	Patients avec évènements					
	Ticagrélor (%) N = 9 333	**Clopidogrel (%) N = 9 294**	**RAR (%/an)**	**RRR (%) (95 % CI)**	**Valeur p**	**NNT**
Critère composite de décès CV/IM (sauf IDM silencieux)/AVC	9,3	10,9	1,9	16 (8-23)	0,0003	53
Décès CV	3,8	4,8	1,1	21 (9-31)	0,0013	91
Mortalité toutes causes	4,3	5,4	1,4	22 (11-37)	0,0003	71

RAR = Réduction Absolue de Risque ; RRR = (1 – Hazard Ratio) x 100 %.

Téléchargé sur prescrire.org le 08/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 42 : **Ne pas se tromper de casting**

Les IDM silencieux étaient exclus du critère primaire de l'étude. Ils étaient définis par tout IDM diagnostiqué à l'ECG sur l'apparition d'une nouvelle onde Q pathologique ou considérée comme telle (durée ≥ 0,03 s, amplitude ≥ 1 mm ou 0,01 mV), en l'absence de toute symptomatologie d'ischémie myocardique.

La mortalité CV
Le bénéfice du ticagrélor sur le critère primaire reposait essentiellement sur une réduction du RR de mortalité CV de 21 % (HR 0,79 [0,61, 0,91], p = 0,001).
La mortalité CV était la principale cause de décès dans l'étude Plato avec 88 % des causes de décès.

Les infarctus du myocarde
Le ticagrélor diminuait de façon statistiquement significative le RR d'infarctus du myocarde de 16 % (HR 0,84 [0,75, 0,95], p = 0,005).
Les IDM spontanés non liés à une procédure ont un impact clinique plus fort que les IDM biologiques (détectés uniquement par une élévation des enzymes cardiaques).
Dans l'étude Plato, la répartition des types d'IDM était comparable entre les deux groupes avec une majorité d'IDM spontanés (environ 60 %), suivis des IDM péri-procéduraux et des IDM par thrombose de stent.
La majorité des IDM du critère primaire composite était des IDM spontanés déclarés par l'investigateur de l'étude.
1,2 % des patients du groupe ticagrélor et 1,3 % des patients du groupe clopidogrel ont eu des IDM biologiques, représentant 20 % de la totalité des IDM du critère primaire composite adjudiqués par le comité central indépendant d'adjudication.
(…)
Les thromboses de stent
(…)
L'incidence des thromboses de stent dans la population générale est d'environ 1 %. C'est un événement grave qui peut se compliquer d'IDM dans 70 % des cas et entraîner le décès dans 20 % à 40 % des cas.
Dans l'étude Plato, plus de 60 % des patients ont été traités par angioplastie avec pose de stent. Le ticagrélor a réduit le RR de thrombose de stent de 33 % par rapport au clopidogrel (HR 0,67 [0,50-0,91] p = 0,0009).
(…)
3-2-3-3 Analyses de sous-groupes : résultats d'efficacité en fonction du type de prise en charge, du type de SCA ou des caractéristiques démographiques
(…)
Tableau 9 : Efficacité selon le type de prise en charge

	Prise en charge invasive N = 13 408 HR, 95% IC, valeur p	**Angioplastie coronaire N = 11 520 HR, 95% IC, valeur p**	**Pontage coronaire N = 1 884 HR, 95% IC, valeur p**	**Traitement médical N = 5 216 HR, 95% IC, valeur p**
Critère primaire	0,84 (0,75-0,94) p = 0,0025	0,88 (0,78-0,99) p = 0,04	1,01 (0,7-1,46) p = 0,961	0,78 (0,67-0,90) p = 0,0006
Mortalité totale	0,82 (0,68-0,98) p = 0,025	0,92 (0,75-1,11) p = 0,379	0,49 (0,28-0,85) p = 0,011	0,72 (0,59-0,87) p = 0,0006

Téléchargé sur prescrire.org le 08/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 42 : **Ne pas se tromper de casting**

Le bénéfice du ticagrélor sur le critère primaire a été analysé dans 31 sous-groupes préspécifiés. Les résultats de cette analyse exploratoire sont regroupés dans l'annexe 1 et démontrent une homogénéité du bénéfice du ticagrélor sur la quasi-totalité des sous-groupes sélectionnés sur des critères cliniquement pertinents tels que les caractéristiques démographiques (âge, sexe, poids,…), la sévérité du SCA, les antécédents médicaux, les scores de risque, le diagnostic final (SCA, ST+, SCA ST-), le type d'événements et les traitements concomitants.
(…) »

1- AstraZeneca "Demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics. Brilique 90 mg, comprimés pelliculés (ticagrélor). Fiche de renseignements administratifs et réglementaires. Note d'intérêt thérapeutique. Volume 1/3" 14 octobre 2010 : 69 pages.

EXTRAITS
DE TROIS ARTICLES DE PRESCRIRE (2,3,4)

« (…) Dans l'angor instable et l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST, le traitement antithrombotique de référence est l'énoxaparine, une héparine de bas poids moléculaire, associée à l'aspirine. En présence d'un sus-décalage du segment ST, en phase aiguë de l'infarctus du myocarde, le traitement antithrombotique associe l'aspirine (160 mg par jour) à un thrombolytique s'il est indiqué, ou à l'héparine non fractionnée dans les autres cas. (…) »

©Prescrire

2- Prescrire Rédaction "fondaparinux–Arixtra°. Syndromes coronariens aigus : pas de progrès" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (295) : 327.

« Chez les patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu, une revascularisation coronaire par angioplastie est souvent proposée. Quand l'angioplastie n'a pas comporté la pose d'une endoprothèse, l'antiagrégant plaquettaire ayant la meilleure balance bénéfices-risques reste l'aspirine, à raison de 325 mg avant l'angioplastie puis de 75 mg à 325 mg par jour.
Avec endoprothèse, mieux vaut ajouter du clopidogrel (300 mg avant l'angioplastie puis 75 mg par jour). (…) »

©Prescrire

3- Prescrire Rédaction "prasugrel–Efient°. Après angioplastie avec endoprothèse : en rester à aspirine + clopidogrel" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (308) : 406-409.

« (…)
• Angor stable et suite d'infarctus du myocarde. *En prévention des accidents cardiovasculaires chez des patients ayant un angor stable ou dans les suites d'un infarctus du myocarde (sans pose d'endoprothèse coronaire), l'aspirine est le traitement de premier choix. Elle évite environ un infarctus du myocarde pour 100 patients traités pendant un an, sans diminuer la mortalité. Les autres antiagrégants ont été moins bien étudiés.*
L'association aspirine + clopidogrel n'apporte pas d'avantage par rapport à l'aspirine seule.

Téléchargé sur prescrire.org le 08/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 42 : **Ne pas se tromper de casting**

• Suite d'angioplastie coronaire. *Après angioplastie coronaire sans pose d'endoprothèse (alias stent), l'aspirine seule est le traitement antiagrégant de premier choix. En cas de pose d'endoprothèse, l'association aspirine + clopidogrel réduit mieux le risque de thrombose de l'endoprothèse. Prolonger cette association au-delà d'une durée de 4 semaines n'apporte pas de gain supplémentaire lorsqu'il s'agit d'une endoprothèse en métal nu. Les endoprothèses pharmacoactives exposent à un risque accru de thrombose tardive de l'endoprothèse, qui justifie de poursuivre le traitement par aspirine + clopidogrel durant un an, mais au prix d'un risque hémorragique accru.*
Ensuite, la prévention cardiovasculaire repose sur l'aspirine seule, comme chez les autres patients coronariens. (…) »

©Prescrire

4- Prescrire Rédaction "Prévention par antiagrégants chez les patients à risque cardiovasculaire très élevé" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (306) : 283 + (307) : II de couv.

EXTRAIT
DE LA VERSION ORIGINALE DU RAPPORT MÉDICAL D'ÉVALUATION DE LA FDA (5)

« (…) Plato was double-blinded but it was trivial to break the blind at the sites. The clopidogrel formulation used was as clopidogrel tablet cut into two and stuffed into a capsule. The dummy was identical in appearance. However, the sites could unblind any patient by breaking one of the patient's clopidogrel/dummy capsules and examining its contents. (…) »

5- U.S. Food and Drug Administration - Center for Drug Evaluation and Research "Ticagrelor for acute coronary syndromes, NDA 22-433 - Memorandum" 29 June 2010 : 15 pages.

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DE L'EXTRAIT DU RAPPORT MÉDICAL D'ÉVALUATION DE LA FDA

« (…) L'essai Plato était en double aveugle mais il était facile de rompre l'aveugle dans les centres. La formulation de clopidogrel utilisée a été un comprimé de clopidogrel coupé en deux et inséré dans une gélule. Les gélules étaient identiques en apparence. Cependant, les centres pouvaient lever l'aveugle pour chaque patient en ouvrant une des gélules et en examinant son contenu. (…) »

Traduction©Prescrire

Téléchargé sur prescrire.org le 08/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 42 : **Ne pas se tromper de casting**

Questions

Question n° 1

Quels patients ont été inclus dans cet essai et quels ont été les traitements comparés ?

Question n° 2

Le *ticagrélor* se présente sous forme de gélules remplies de poudre, le *clopidogrel* se présente sous forme de comprimés. Comment le double aveugle a-t-il été respecté ?

Question n° 3

Pour chacun des deux groupes, quelle est la proportion de patients chez qui est survenu le critère d'évaluation principal ?

Question n° 4

Selon *Prescrire*, chez quels patients du groupe témoin la poursuite du traitement par *clopidogrel* était-elle justifiée pendant 1 an ? Chez les autres patients du groupe témoin, quel traitement antiagrégant plaquettaire était-il justifié de poursuivre aussi longtemps ?

Question n° 5

D'après ces extraits, chez les patients traités par angioplastie avec pose d'une endoprothèse (alias stent), quel est le critère sur lequel le *ticagrélor* est plus efficace, de manière statistiquement significative, par rapport au *clopidogrel* ?

Question n° 6

Combien faut-il traiter de patients par *ticagrélor* pendant un an pour éviter un décès cardiovasculaire par rapport à un traitement par *clopidogrel* ? Comment ce nombre est-il calculé ?

Téléchargé sur prescrire.org le 08/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 42 : **Ne pas se tromper de casting**

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

Cet essai a inclus des patients âgés de 18 ans ou plus, hospitalisés pour syndrome coronarien aigu évoluant depuis moins de 24 heures. Les traitements comparés ont été *ticagrélor* + *aspirine* versus *clopidogrel* + *aspirine*.

Question n° 2

Selon le document de la firme, le double aveugle a été respecté en utilisant la technique du double placebo. C'est-à-dire que les patients du groupe *ticagrélor* devaient recevoir des gélules de *ticagrélor* + des comprimés de placebo (identiques en apparence à ceux de *clopidogrel*) et les patients du groupe *clopidogrel* devaient recevoir des comprimés de *clopidogrel* et des gélules de placebo (identiques en apparence aux gélules de *ticagrélor*).
Mais, selon le rapport de l'agence étatsunienne, le *clopidogrel* était présenté en fait sous forme d'une gélule renfermant un comprimé de *clopidogrel* cassé en deux.

Question n° 3

Pour la proportion de patients chez qui est survenu le critère d'évaluation principal, ce compte rendu rapporte plusieurs résultats différents. Selon le texte, le critère d'évaluation principal est survenu chez 9,8 % des patients du groupe *ticagrélor* versus 11,7 % des patients du groupe *clopidogrel*. Selon le tableau 5, les chiffres respectifs sont 9,3 % versus 10,9 %.

Question n° 4

Selon *Prescrire*, la poursuite du traitement antiagrégant par *clopidogrel* pendant 1 an n'était justifiée que chez les 1 757 patients ayant eu une endoprothèse pharmacoactive (alias stent actif). Chez les autres patients du groupe témoin, seule la poursuite de l'*aspirine* était justifiée aussi longtemps.

Question n° 5

D'après ces extraits, chez les patients traités par angioplastie avec pose d'endoprothèse, le *ticagrélor* diminue de manière statistiquement significative le risque de thrombose de stent.

Question n° 6

Il faut traiter 91 patients par *ticagrélor* pendant un an pour éviter un décès cardiovasculaire par rapport à un traitement par *clopidogrel*. Ce nombre, le NNT (nombre nécessaire à traiter), est l'inverse de la réduction absolue du risque (RAR). Ici, la réduction absolue du risque est 1,1 % soit 0,011. 1/0,011 = 91.

Téléchargé sur prescrire.org le 08/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Commentaires de la Rédaction

Commentaires de la Rédaction sur les questions 1 et 4. Avant de lire un essai clinique, mieux vaut se poser deux questions : quelles sont les attentes des patients et celles des soignants vis-à-vis d'un nouveau médicament par rapport au traitement de référence ? Dans quels cas le traitement auquel est comparé le nouveau médicament est-il justifié ? Ici le *ticagrélor* et le *clopidogrel* sont deux antiagrégants plaquettaires. On attend du *ticagrélor* une meilleure balance bénéfices-risques que celle du *clopidogrel* chez les patients ayant eu une angioplastie avec pose d'endoprothèse. L'essai comparatif ne devrait porter que chez ce type de patients. Au lieu de cela la firme a cherché à montrer que le *ticagrélor* apportait un progrès par rapport au *clopidogrel* chez l'ensemble des patients ayant un syndrome coronarien aigu, ce qui représente des situations plus larges.

Commentaire de la Rédaction sur les questions 2 et 3. D'un compte rendu à l'autre d'un même essai, ou à l'intérieur d'un même compte rendu, notamment entre texte et tableau ou figure, il est fréquent d'observer des discordances.
Ici, on peut se demander si le critère d'évaluation principal mentionné est bien le même dans le texte et dans le tableau (seuls celui-ci et le commentaire qui l'accompagne mentionnent que les infarctus du myocarde silencieux ont été exclus).
Quel est le document le plus fiable à retenir quand il existe des discordances ? La Rédaction de *Prescrire* privilégie les rapports d'évaluation rédigés par les agences du médicament en vue de l'autorisation de mise sur le marché, puisque ces agences ont dû recevoir en principe les données brutes des essais et ont pu en effectuer une lecture critique. Les documents de synthèse écrits par les firmes à l'intention des agences, tels que celui dont nous publions des extraits, sont à priori moins fiables parce qu'ils n'ont pas été vérifiés a priori par les experts des agences. Les publications dans des revues de publication primaire sont théoriquement encore moins fiables puisque les responsables de ces revues n'ont pas accès aux données brutes des essais (cette absence d'accès ne peut pas être compensée par la relecture du texte soumis pour publication ("peer review")).

Commentaires de la Rédaction sur la question 5. Ce compte rendu ne dit pas si, chez les patients traités par angioplastie avec pose d'endoprothèse, il est démontré que le *ticagrélor* apporte d'autre bénéfice qu'une réduction du risque de thrombose de stent.
Il faut souligner que la mise en évidence de ce bénéfice chez ces patients résulte de l'analyse d'un sous-groupe parmi de multiples sous-groupes. Une telle analyse ne peut servir qu'à générer des hypothèses qui sont à tester par d'autres essais, ultérieurs. En effet, un des problèmes de ces analyses est qu'en l'absence de tirage au sort spécifique dans ce sous groupe (alias stratification), il y a une probabilité non négligeable que les groupes comparés diffèrent par d'autres facteurs que les traitements comparés.

Commentaires de la Rédaction sur la question 6. L'incidence d'un événement, appelée aussi "risque absolu", est la fréquence de survenue de cet événement au cours d'une période donnée. Il existe plusieurs manières d'exprimer la différence d'incidence entre deux groupes.

– La réduction absolue du risque (RAR) est la différence (soustraction) d'incidence dans chaque groupe.

Téléchargé sur prescrire.org le 08/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

– Le risque relatif (RR) est le rapport (division) des incidences de chaque groupe. Hazard Ratio (HR) et risque relatif sont presque synonymes, avec quelques nuances.
– La réduction relative du risque (RRR) est égale à RR-1 ou HR-1 (x100 si elle est exprimée en %).
– Le nombre de patients nécessaire à traiter (NNT) est 1/RAR.

Le nombre de patients à traiter pour éviter un événement (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, décès, etc.) chez un patient est un mode d'expression des résultats séduisant, car facilement compréhensible. De plus, il est facile de le comparer au nombre de patients à traiter pour observer un effet indésirable grave. Attention cependant à ne pas prendre au pied de la lettre ces chiffres issus de calculs statistiques entourés d'une marge d'erreur (en partie reflétée par l'intervalle de confiance). Plus que des valeurs absolues, il faut les considérer comme des ordres de grandeur.

Commentaires de la Rédaction sur l'ensemble de l'exercice. Bien que les résultats de cet essai soient en faveur d'une diminution de la mortalité toutes causes confondues chez les patients atteints de syndrome coronarien aigu recevant, en plus de l'*aspirine*, le *ticagrélor* par rapport aux patients recevant le *clopidogrel*, mieux vaut les considérer avec prudence. La mortalité toute cause confondue n'était qu'un des nombreux critères secondaires d'évaluation. L'essai a inclus des patients dans des situations différentes, dont une proportion importante de patients chez lesquels le traitement initial par *clopidogrel* ou sa poursuite étaient discutables, selon *Prescrire*. On n'a pas de preuve que la mortalité toutes causes confondues soit réduite parmi les patients chez lesquels l'indication d'un traitement au long cours par *aspirine* + *clopidogrel* est la moins discutable : les patients ayant eu une angioplastie avec pose d'une endoprothèse pharmacoactive (cette donnée ne figure pas dans le texte, ni dans le tableau 9).
Enfin, il s'agit d'un essai unique. Dans l'intérêt des patients, pour ne pas les exposer inutilement au risque accru d'hémorragie lié à la prise simultanée de deux antiagrégants plaquettaires, mieux vaut attendre confirmation de ces résultats par un second essai, de préférence mieux conçu pour mieux répondre aux questions qui se posent.

Pour aller plus loin

– Prescrire Rédaction "Clopidogrel dans l'angor instable : moins d'infarctus mais plus d'hémorragies" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (231) : 617-618.
– Prescrire Rédaction "Gare aux analyses de sous-groupes a posteriori" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (263) : 487.
– Prescrire Rédaction "Réagir à la mainmise des firmes sur les données cliniques" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (303) : 57.
– Prescrire Rédaction "NNT et NNH : des expressions simples de résultats ou des formules magiques ?" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (309) : 556.

©Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 3,4,11.

■

Téléchargé sur prescrire.org le 08/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement