EXERCICE N° 19 : **Ne pas fausser la balance bénéfices-risques**

Le *prasugrel* (Efient°) est un antiagrégant plaquettaire autorisé en Europe pour la prévention des accidents cardiovasculaires chez les patients coronariens traités par angioplastie. Son dossier d'évaluation clinique repose surtout sur un vaste essai comparatif dont le compte rendu est publié (lire dans ce numéro pages 406-409). Pour vous exercer à la lecture critique de ce type de publication, l'équipe *Prescrire* vous propose de lire des extraits de ce compte rendu, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS
DE LA VERSION ORIGINALE DE LA PUBLICATION (1)

Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes

(…)

METHODS

(…)

Study Population

We enrolled 13,608 patients with acute coronary syndromes (representative of the entire spectrum of those syndromes) with scheduled PCI [NDLR : Percutaneous Coronary Intervention]*. Patients were randomly assigned to the clopidogrel group or the prasugrel group in two strata: 10,074 patients with moderate-to-high-risk unstable angina or non–ST-elevation myocardial infarction and 3534 patients with ST-elevation myocardial infarction. (…)*

Full exclusion criteria have been published previously. Key exclusion criteria included an increased risk of bleeding, anemia, thrombocytopenia, a history of pathologic intracranial findings, or the use of any thienopyridine within 5 days before enrollment. The protocol was approved by the institutional review boards associated with all participating centers, and written informed consent was provided by all patients.

Study Protocol

A loading dose of study medication (60 mg of prasugrel or 300 mg of clopidogrel) was administered, in a double-blind manner, anytime between randomization and 1 hour after leaving the cardiac catheterization laboratory. (…)

After PCI, patients received maintenance doses of either prasugrel (10 mg) or clopidogrel (75 mg) daily. Use of aspirin was required, and a daily dose of 75 to 162 mg was recommended. Study visits were conducted at hospital discharge, at 30 days, at 90 days, and

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DES EXTRAITS CI-CONTRE

Prasugrel versus clopidogrel chez des patients ayant un syndrome coronarien aigu

(…)

MÉTHODES

(…)

Population de l'essai

Nous avons recruté 13 608 patients avec des syndromes coronariens aigus (représentatifs de l'ensemble de ces syndromes) ayant une intervention coronarienne percutanée [NDLR : angioplastie coronaire ± endoprothèse] *prévue. Les patients ont été répartis au hasard entre un groupe clopidogrel et un groupe prasugrel selon deux strates : 10 074 patients ayant un angor instable à risque modéré ou élevé ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST et 3 534 patients ayant un infarctus du myocarde avec sus-décalage de ST. (…)*

L'ensemble des critères d'exclusion ont été publiés précédemment. Les critères d'exclusion clés comprenaient un risque accru de saignements, une anémie, une thrombopénie, des antécédents de pathologie intracrânienne et l'utilisation de n'importe quelle thienopyridine dans les 5 jours précédant l'inclusion. Le protocole a été approuvé par les autorités institutionnelles de tous les centres participants, et un consentement écrit a été fourni par tous les patients.

Protocole de l'essai

Une dose de charge des médicaments étudiés (60 mg de prasugrel ou 300 mg de clopidogrel) a été administrée, en double aveugle, n'importe quand entre le tirage au sort et 1 heure après avoir quitté la salle de cathétérisme. (…)

Après l'intervention coronaire percutanée, les patients ont reçu des doses d'entretien quotidiennes, soit de prasugrel (10 mg) soit de clopidogrel (75 mg). L'utilisation d'aspirine était exigée, et une dose quotidienne de 75 à 162 mg était recommandée. Les visites de contrôle

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

at 3-month intervals thereafter, for a total of 6 to 15 months.

End Points

The primary efficacy end point was a composite of the rate of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke during the follow-up period. (…) Key safety end points were TIMI major bleeding not related to coronary-artery bypass grafting (CABG) [NDLR : TIMI : Thrombolysis in Myocardial Infarction, nom d'un groupe d'essais dont fait partie celui-ci]*, non–CABG-related TIMI life-threatening bleeding, and TIMI major or minor bleeding. (…)*

RESULTS

We randomly assigned 13,608 patients (10,074 with unstable angina or non–ST-elevation myocardial infarction and 3534 with ST-elevation myocardial infarction), from 707 sites in 30 countries, to a treatment group between November 2004 and January 2007. (…) The median duration of therapy was 14.5 months. A total of 14 patients (0.1%) were lost to follow-up.

Nearly all patients (99%) had PCI at the time of randomization, 94% received at least one intracoronary stent, and 47% received at least one drug-eluting stent. The study drug was administered before the first coronary guidewire was placed in 25% of patients, after the first coronary guidewire was placed and during the PCI or within 1 hour after PCI in 74%, and more than 1 hour after PCI in 1%.

Efficacy End Points

The rate of the primary efficacy end point was significantly reduced in favor of prasugrel among the patients with unstable angina or non–ST-elevation myocardial infarction (hazard ratio, 0.82; 95% confidence interval [CI], 0.73 to 0.93; P=0.002); therefore, as prespecified, the analysis was also performed in the overall cohort of patients with acute coronary syndromes. A significant benefit of prasugrel was also observed in the ST-elevation myocardial infarction cohort alone (hazard ratio, 0.79; 95% CI, 0.65 to 0.97; P=0.02), and there was no significant interaction between treatment group and enrollment stratum (unstable angina or non–ST-elevation myocardial infarction vs. ST-elevation myocardial infarction).

In the overall cohort, a total of 781 patients (12.1%) in the clopidogrel group had the primary end point, as compared with 643 patients (9.9%) in the prasugrel group (hazard ratio, 0.81; 95% CI, 0.73 to 0.90; P<0.001) (Table 2 and Figure 1A), supporting the primary hypothesis of superior efficacy. A significant

ont eu lieu à la sortie de l'hôpital, à 30 jours, à 90 jours et ensuite à intervalles de 3 mois, pour une durée totale de 6 à 15 mois.

Critères d'évaluation

Le critère principal d'évaluation était un critère combinant le taux de décès pour cause cardiovasculaire, les infarctus du myocarde non mortels et les accidents vasculaires cérébraux non mortels survenant durant le suivi. (…) Les critères clés pour la sécurité d'emploi étaient les hémorragies majeures selon les critères TIMI non liées à un pontage coronaire, les hémorragies mettant en jeu le pronostic vital selon les critères TIMI non liées à un pontage coronaire, et les hémorragies majeures ou mineures selon les critères TIMI. (…)

RÉSULTATS

Nous avons réparti au hasard 13 608 patients (10 074 avec un angor instable ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage de ST et 3 534 ayant un infarctus avec sus-décalage de ST), provenant de 707 sites dans 30 pays entre novembre 2004 et janvier 2007. (…) La durée médiane de traitement a été de 14,5 mois. Au total 14 patients (0,1 %) ont été perdus de vue.

Presque tous les patients (99 %) ont eu une intervention coronaire percutanée au moment du tirage au sort, 94 % ont reçu au moins un stent intracoronaire et 47 % ont eu au moins un stent médicamenteux. Le médicament étudié a été administré avant la mise en place du premier guide de cathétérisme coronaire chez 25 % des patients, après la mise en place de ce guide ou durant l'intervention ou moins d'une heure après l'intervention dans 74 % des cas, et plus d'une heure après l'intervention dans 1 % des cas.

Critères d'efficacité

Le taux de survenue du critère principal d'efficacité a été significativement réduit dans le groupe prasugrel parmi les patients ayant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage de ST (hazard ratio : 0,82 ; intervalle de confiance à 95 % (IC) : 0,73 à 0,93 ; p = 0,002) [NDLR : le hazard ratio est une mesure du risque relatif adaptée aux courbes de survie] *; par conséquent, comme prévu, l'analyse a aussi été effectuée pour l'ensemble de la cohorte des patients ayant un syndrome coronarien aigu. Un bénéfice significatif du prasugrel a aussi été observé dans la cohorte de patients ayant un infarctus du myocarde avec sus-décalage de ST (hazard ratio : 0,79 ; IC 95 % : 0,65 à 0,97 ; p = 0,02) et il n'y a pas eu d'interaction significative entre le groupe de traitement et la strate d'inclusion (angor instable ou infarctus du myocarde sans sus-décalage du ST versus infarctus du myocarde avec sus-décalage de ST).*

Pour l'ensemble de la cohorte, le critère d'évaluation principal est survenu chez au total 781 patients (12,1 %)

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

reduction in the primary end point was seen in the prasugrel group by the first prespecified time point, 3 days (5.6% in the clopidogrel group vs. 4.7% in the prasugrel group; hazard ratio, 0.82; 95% CI, 0.71 to 0.96; P=0.01) (Figure 1B), and persisted throughout the follow-up period. From 3 days to the end of the study, the primary end point had occurred in 6.9% of patients receiving clopidogrel and in 5.6% of patients receiving prasugrel (hazard ratio, 0.80; 95% CI, 0.70 to 0.93; P=0.003) (Figure 1C). The difference between the treatment groups with regard to the rate of the primary end point was largely related to a significant reduction in myocardial infarction in the prasugrel group (9.7% in the clopidogrel group vs. 7.4% in the prasugrel group; hazard ratio, 0.76; 95% CI, 0.67 to 0.85; P<0.001). The rate of myocardial infarction with subsequent death from cardiovascular causes (including arrhythmia, congestive heart failure, shock, and sudden or unwitnessed death) was also reduced in the prasugrel group (0.7% in the clopidogrel group vs. 0.4% in the prasugrel group; hazard ratio, 0.58; 95% CI, 0.36 to 0.93; P=0.02). There was no significant difference between the two treatment groups in the rate of stroke or of death from cardiovascular causes not preceded by recurrent myocardial infarction.

(…)

Similar significant reductions were seen for prasugrel in the overall cohort with regard to the prespecified secondary end point of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or urgent target-vessel revascularization at 30 days (hazard ratio, 0.78; 95% CI, 0.69 to 0.89; P<0.001) and at 90 days (hazard ratio, 0.79; 95% CI, 0.70 to 0.90; P<0.001). A significant reduction in the rate of urgent target-vessel revascularization alone was also found in the prasugrel group by the end of the follow-up period (hazard ratio, 0.66; 95% CI, 0.54 to 0.81; P<0.001) (Table 2). A reduction in favor of prasugrel was also seen by the end of the follow-up period for the end point of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or rehospitalization for ischemia (hazard ratio, 0.84; 95% CI, 0.76 to 0.92; P<0.001) (Table 2). The rate of definite or probable stent thrombosis, as defined by the Academic Research Consortium, was significantly reduced in the prasugrel group as compared with the clopidogrel group, with 68 patients (1.1%) and 142 patients (2.4%), respectively, having at least one occurrence (hazard ratio, 0.48; 95% CI, 0.36 to 0.64; P<0.001). The significant reduction in the rate of stent thrombosis was also found among patients receiving prasugrel in combination with bare-metal

dans le groupe clopidogrel à comparer à 643 patients (9,9 %) dans le groupe prasugrel (hazard ratio : 0,81 ; IC 95 % : 0,73 à 0,90 ; p < 0,001) (Tableau 2 et Figure 1A), ce qui étaye l'hypothèse principale d'une efficacité supérieure. Une réduction significative du critère d'évaluation principal a été observée dans le groupe prasugrel dès la première évaluation prévue, à 3 jours (5,6 % dans le groupe clopidogrel vs 4,7 % dans le groupe prasugrel ; hazard ratio : 0,82, IC 95 % : 0,71 à 0,96 ; p = 0,01) (Figure 1B), et a persisté durant tout le suivi. Du 3e jour à la fin de l'essai, le critère d'évaluation principal est survenu chez 6,9 % des patients recevant le clopidogrel et chez 5,6 % des patients recevant le prasugrel (hazard ratio : 0,80 ; IC 95 % : 0,70 à 0,93 ; p = 0,003) (Figure 1C). La différence entre les groupes de traitement concernant le critère d'évaluation principal a été largement liée à une réduction significative des infarctus du myocarde dans le groupe prasugrel (9,7 % dans le groupe clopidogrel vs 7,4 % dans le groupe prasugrel ; hazard ratio : 0,76 ; IC 95 % : 0,67 à 0,85 ; p < 0,001). Le taux d'infarctus du myocarde suivi d'un décès de cause cardiovasculaire (comprenant les arythmies, les insuffisances cardiaques congestives, les chocs, et les morts subites ou sans témoin) a aussi été réduit dans le groupe prasugrel (0,7 % dans le groupe clopidogrel vs 0,4 % dans le groupe prasugrel ; hazard ratio : 0,58 ; IC 95 % : 0,36 à 0,93 ; p = 0,02). Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes pour le taux d'accident vasculaire cérébral ou de décès de cause cardiovasculaire non précédé par une récidive d'infarctus du myocarde.

(…)

Des réductions significatives similaires ont été observées pour le prasugrel dans l'ensemble de la cohorte pour ce qui concerne le critère d'évaluation secondaire préspécifié combinant décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal et revascularisation en urgence du vaisseau cible, à 30 jours (hazard ratio : 0,78 ; IC 95 % : 0,69 à 0,89 ; p < 0,001) et à 90 jours (hazard ratio : 0,79 ; IC 95 % : 0,70 à 0,90 ; p < 0,001). Une réduction significative du seul taux de revascularisation en urgence du vaisseau cible a aussi été mise en évidence dans le groupe prasugrel à la fin de la période de suivi (hazard ratio : 0,66 ; IC 95 % 0,54 à 0,81 ; p < 0,01) (Tableau 2). Une réduction en faveur du prasugrel a aussi été observée à la fin de la période de suivi pour le critère d'évaluation combinant décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal et réhospitalisation pour ischémie (hazard ratio : 0,84 ; IC 95 % : 0,76 à 0,92 ; p < 0,001) (Tableau 2). Le taux de thrombose de stent certaine ou probable, telle que définie par l'Academic Research Consortium, a été significativement réduit dans le groupe prasugrel par rapport au groupe clopidogrel, avec respectivement 68 patients (1,1 %) et 142 patients (2,4 %) ayant au moins un épisode de thrombose (hazard ratio : 0,48 ; IC 95 % 0,36

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

stents alone (hazard ratio, 0.52; 95% CI, 0.35 to 0.77; P<0.001) and among those receiving prasugrel in combination with at least one drug-eluting stent (hazard ratio, 0.43; 95% CI, 0.28 to 0.66; P<0.001).

Safety end points

Among patients treated with prasugrel, 146 (2.4%) had at least one TIMI major hemorrhage that was not related to CABG, as compared with 111 patients (1.8%) treated with clopidogrel (hazard ratio, 1.32; 95% CI, 1.03 to 1.68; P = 0.03) (Table 3). (…)

Death from cardiovascular causes (including death related to intracranial hemorrhage or to bleeding related to a cardiovascular procedure) or fatal hemorrhage occurred in 151 patients (2.4%) receiving clopidogrel and in 142 patients (2.2%) receiving prasugrel (hazard ratio, 0.94; 95% CI, 0.75 to 1.18; P = 0.59). (…) »

1- *Wiviott SD et coll. "Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes" N Engl J Med 2007 ;* ***357*** *(20) : 2001-2015.*

à 0,64 ; p < 0,001). La réduction significative du risque de thrombose de stent a aussi été observée parmi les patients qui ont reçu le prasugrel et seulement des stents métalliques nus (hazard ratio : 0,52 ; IC 95 % : 0,35 à 0,77 ; p < 0,001) et parmi ceux qui ont reçu le prasugrel associé à au moins un stent médicamenteux (hazard ratio : 0,43 ; IC 95 % : 0,28 à 0,66 ; p < 0,001).

Effets indésirables

Parmi les patients traités par prasugrel, 146 (2,4 %) ont eu au moins une hémorragie majeure (selon les critères TIMI) qui n'était pas en rapport avec un pontage coronaire, versus 111 patients (1,8 %) traités par clopidogrel (hazard ratio : 1.32 ; IC 95 % : 1,03 à 1,68; p = 0.03) (Tableau 3). (…)

Un décès d'origine cardiovasculaire (notamment décès lié à une hémorragie intracérébrale ou à un saignement en rapport avec une intervention cardiovasculaire) ou une hémorragie fatale est survenu chez 151 patients (2,4 %) recevant du clopidogrel et 142 patients (2,2 %) recevant du prasugrel (hazard ratio : 0,94; IC 95 % : 0,75 à 1,18; p = 0,59). (…) »

Traduction ©Prescrire

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Table 2. *Major Efficacy End Points in the Overall Cohort at 15 Months*.*

End Point	Prasugrel (N = 6813)	Clopidogrel (N = 6795)	Hazard Ratio for Prasugrel (95% CI)	P Value†
	no. of patients (%)			
Death from cardiovascular causes, nonfatal MI or nonfatal stroke (primary end point)	643 (9.9)	781 (12.1)	0.81 (0.73–0.90)	<0.001
Death from cardiovascular causes	133 (2.1)	150 (2.4)	0.89 (0.70–1.12)	0.31
Nonfatal MI	475 (7.3)	620 (9.5)	0.76 (0.67–0.85)	<0.001
Nonfatal stroke	61 (1.0)	60 (1.0)	1.02 (0.71–1.45)	0.93
Death from any cause	188 (3.0)	197 (3.2)	0.95 (0.78–1.16)	0.64
Death from cardiovascular causes, nonfatal MI, or urgent target-vessel revascularization	652 (10.0)	798 (12.3)	0.81 (0.73–0.89)	<0.001
Death from any cause, nonfatal MI, or nonfatal stroke	692 (10.7)	822 (12.7)	0.83 (0.75–0.92)	<0.001
Urgent target-vessel revascularization	156 (2.5)	233 (3.7)	0.66 (0.54–0.81)	<0.001
Death from cardiovascular causes, nonfatal MI, nonfatal stroke, or rehospitalization for ischemia	797 (12.3)	938 (14.6)	0.84 (0.76–0.92)	<0.001
Stent thrombosis‡	68 (1.1)	142 (2.4)	0.48 (0.36–0.64)	<0.001

* The percentages are Kaplan–Meier estimates of the rate of the end point at 15 months. Patients could have had more than one type of end point. Death from cardiovascular causes and fatal bleeding (Table 3) are not mutually exclusive, since intracranial hemorrhage and death after cardiovascular procedures that were complicated by fatal bleeding were included in both end points. MI denotes myocardial infarction.
† P values were calculated with the use of the log-rank test. The prespecified analysis for the primary end point used the Gehan–Wilcoxon test, for which the P value was less than 0.001.
‡ Stent thrombosis was defined as definite or probable thrombosis, according to the Academic Research Consortium; the numbers of patients at risk were all patients whose index procedure included at least one intracoronary stent: 6422 patients in each of the two treatment groups.

Table 3. *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Bleeding End Points in the Overall Cohort at 15 Months.**

End Point	Prasugrel (N = 6741)	Clopidogrel (N = 6716)	Hazard Ratio for Prasugrel (95% CI)	P Value
	no. of patients (%)			
Non–CABG-related TIMI major bleeding (key safety end point)	146 (2.4)	111 (1.8)	1.32 (1.03–1.68)	0.03
Related to instrumentation	45 (0.7)	38 (0.6)	1.18 (0.77–1.82)	0.45
Spontaneous	92 (1.6)	61 (1.1)	1.51 (1.09–2.08)	0.01
Related to trauma	9 (0.2)	12 (0.2)	0.75 (0.32–1.78)	0.51
Life-threatening	85 (1.4)	56 (0.9)	1.52 (1.08–2.13)	0.01
Related to instrumentation	28 (0.5)	18 (0.3)	1.55 (0.86–2.81)	0.14
Spontaneous	50 (0,9)	28 (0,5)	1,78 (1.12–2.83)	0.01
Related to trauma	7 (0.1)	10 (0.2)	0.70 (0.27–1.84)	0.47
Fatal	21 (0.4)	5 (0.1)	4.19 (1.58–11.11)	0.002
Nonfatal	64 (1.1)	51 (0.9)	1.25 (0.87–1.81)	0.23
Intracranial	19 (0.3)	17 (0.3)	1.12 (0.58–2.15)	0.74
Major or minor TIMI bleeding	303 (5.0)	231 (3.8)	1.31 (1.11–1.56)	0.002
Bleeding requiring transfusion	244 (4.0)	182 (3.0)	1.34 (1.11–1.63)	<0.001
CABG-related TIMI major bleeding	24 (13.4)	6 (3.2)	4.73 (1.90–11.82)	<0.001

* The data shown are for patients who received at least one dose of the study drug and for end points occurring within 7 days after the study drug was discontinued or occurring within a longer period if the end point was believed by the local investigator to be related to the use of the study drug. Percentages are Kaplan–Meier estimates of the rate of the end point at 15 months. Patients could have had more than one type of end point. CABG denotes coronary-artery bypass grafting.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 19 : **Ne pas fausser la balance bénéfices-risques**

Tableau 2. *Critères principaux d'efficacité à 15 mois pour l'ensemble de la cohorte**

Critère d'évaluation	prasugrel (N = 6 813)	clopidogrel (N = 6 795)	Hazard Ratio pour prasugrel (IC 95 %)	valeur p†
	Nbre de patients (%)			
Décès de cause cardiovasculaire, IM non fatal ou accident vasculaire non fatal (critère principal d'évaluation)	643 (9,9)	781 (12,1)	0,81 (0,73–0.90)	<0,001
Décès de causes cardiovasculaires	133 (2,1)	150 (2,4)	0,89 (0,70–1,12)	0,31
IM non fatal	475 (7,3)	620 (9,5)	0,76 (0,67–0,85)	<0,001
Accident vasculaire cérébral non fatal	61 (1,0)	60 (1,0)	1,02 (0,71–1,45)	0,93
Décès de toutes causes	188 (3,0)	197 (3,2)	0,95 (0,78–1,16)	0,64
Décès de cause cardiovasculaire, IM non fatal ou revascularisation du vaisseau cible en urgence	652 (10,0)	798 (12,3)	0,81 (0,73–0,89)	<0,001
Décès de toutes causes, IM non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal	692 (10,7)	822 (12,7)	0,83 (0,75–0,92)	<0,001
Revascularisation en urgence du vaisseau cible	156 (2,5)	233 (3,7)	0,66 (0,54–0,81)	<0,001
Décès de cause cardiovasculaire, IM non fatal accident vasculaire cérébral non fatal, ou réhospitalisation pour ischémie	797 (12,3)	938 (14,6)	0,84 (0,76–0,92)	<0,001
Thrombose du stent‡	68 (1,1)	142 (2,4)	0,48 (0,36–0,64)	<0,001

* Les pourcentages sont des estimations selon la méthode Kaplan-Meier du taux de survenue du critère d'évaluation à 15 mois. Les patients pouvaient avoir plus d'un type de critère d'évaluation. Les décès de cause cardiovasculaire et les hémorragies mortelles (Tableau 3) ne sont pas mutuellement exclusifs puisque les hémorragies intracrâniennes et les décès après procédures cardiovasculaires compliquées par des hémorragies mortelles ont été inclus dans les deux critères d'évaluation. IM signifie infarctus du myocarde.
† Les valeurs de p ont été calculées avec le test du log-rank. L'analyse préspécifiée du critère d'évaluation principal a été faite avec le test de Gehan-Wilcoxon, pour lequel la valeur de p était moins de 0,001.
‡ La thrombose du stent a été définie comme certaine ou probable selon l'Academic Research Consortium ; le nombre de patients à risque était tous les patients dont l'intervention a comporté la pose d'au moins un stent : 6 422 patients dans chacun des deux groupes.

Tableau 3. *Critères TIMI d'hémorragie pour l'ensemble de la cohorte à 15 mois**

Critère d'évaluation	prasugrel (N = 6 741)	clopidogrel (N = 6 716)	Hazard Ratio pour prasugrel (IC 95 %)	valeur p
	Nbre de patients (%)			
Hémorragie majeure non liée au pontage coronaire (critère TIMI) (critère clé d'évaluation de la sécurité)	146 (2,4)	111 (1,8)	1,32 (1,03–1,68)	0,03
Liée à l'instrumentation	45 (0,7)	38 (0,6)	1,18 (0,77–1,82)	0,45
Spontanée	92 (1,6)	61 (1,1)	1,51 (1,09–2,08)	0,01
Liée à un traumatisme	9 (0,2)	12 (0,2)	0,75 (0,32–1,78)	0,51
Mettant en jeu le pronostic vital	85 (1,4)	56 (0,9)	1,52 (1,08–2,13)	0,01
Liée à l'instrumentation	28 (0,5)	18 (0,3)	1,55 (0,86–2,81)	0,14
Spontanée	50 (0,9)	28 (0,5)	1,78 (1,12–2,83)	0,01
Liée à un traumatisme	7 (0,1)	10 (0,2)	0,70 (0,27–1,84)	0,47
Fatale	21 (0,4)	5 (0,1)	4,19 (1,58–11,11)	0,002
Non fatale	64 (1,1)	51 (0,9)	1,25 (0,87–1,81)	0,23
Intracrânienne	19 (0,3)	17 (0,3)	1,12 (0,58–2.15)	0,74
Hémorragie majeure ou mineure (critère TIMI)	303 (5,0)	231 (3,8)	1,31 (1,11–1,56)	0,002
Hémorragie requérant une transfusion	244 (4,0)	182 (3,0)	1,34 (1,11–1,63)	<0,001
Hémorragie majeure (critère TIMI) liée au pontage coronaire	24 (13,4)	6 (3,2)	4,73 (1,90–11,82)	<0,001

* Les données indiquées concernent les patients ayant reçu au moins une dose d'un des médicaments étudiés, et les critères d'évaluation survenus dans les 7 jours suivant l'arrêt de ce médicament ou survenant dans un délai plus long si l'investigateur local pensait qu'il pouvait être en rapport avec l'utilisation de ce médicament. Les pourcentages sont des estimations par la méthode de Kaplan-Meier du taux de survenue du critère d'évaluation à 15 mois. Les patients pouvaient avoir plus d'un type de critère d'évaluation.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 19 : **Ne pas fausser la balance bénéfices-risques**

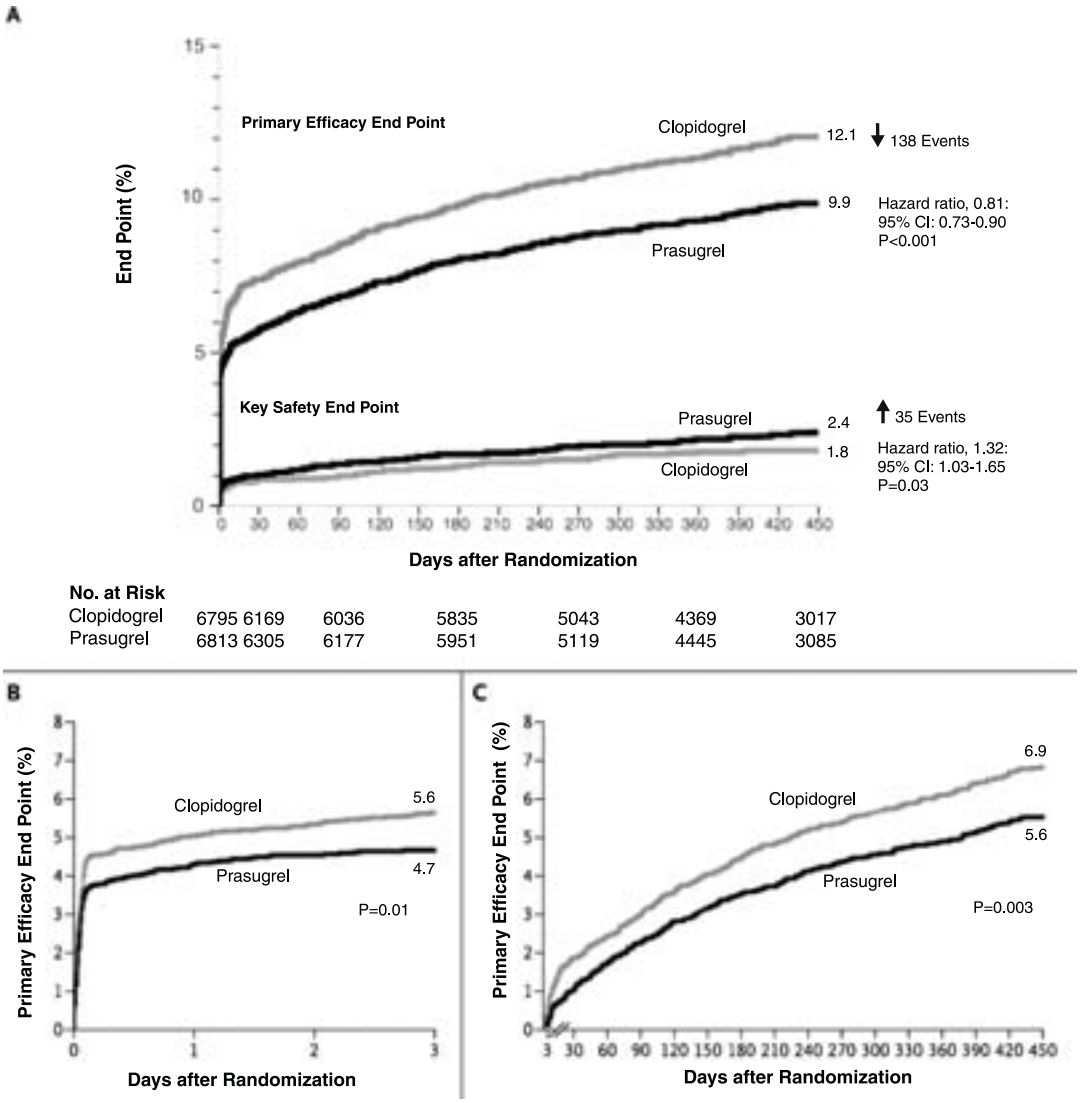

Figure 1. Cumulative Kaplan–Meier Estimates of the Rates of Key Study End Points during the Follow-up Period.

Panel A shows data for the primary efficacy end point (death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction [MI], or nonfatal stroke) (top) and for the key safety end point (Thrombolysis in Myocardial Infarction [TIMI] major bleeding not related to coronary-artery bypass grafting) (bottom) during the full follow-up period.

The hazard ratio for prasugrel, as compared with clopidogrel, for the primary efficacy end point at 30 days was 0.77 (95% confidence interval [CI], 0.67 to 0.88; P<0.001) and at 90 days was 0.80 (95% CI, 0.71 to 0.90; P<0.001). Data for the primary efficacy end point are also shown from the time of randomization to day 3 (Panel B) and from 3 days to 15 months, with all end points occurring before day 3 censored (Panel C). In Panel C, the number at risk includes all patients who were alive (regardless of whether a nonfatal event had occurred during the first 3 days after randomization) and had not withdrawn consent for follow-up. The P values in Panel A for the primary efficacy end point were calculated with the use of the Gehan–Wilcoxon test; all other P values were calculated with the use of the log-rank test.

Reproduit de N Engl J Med 2007 ; **357** (20) : 2001-2015. En accès libre sur le site www.nejm.org

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 19 : **Ne pas fausser la balance bénéfices-risques**

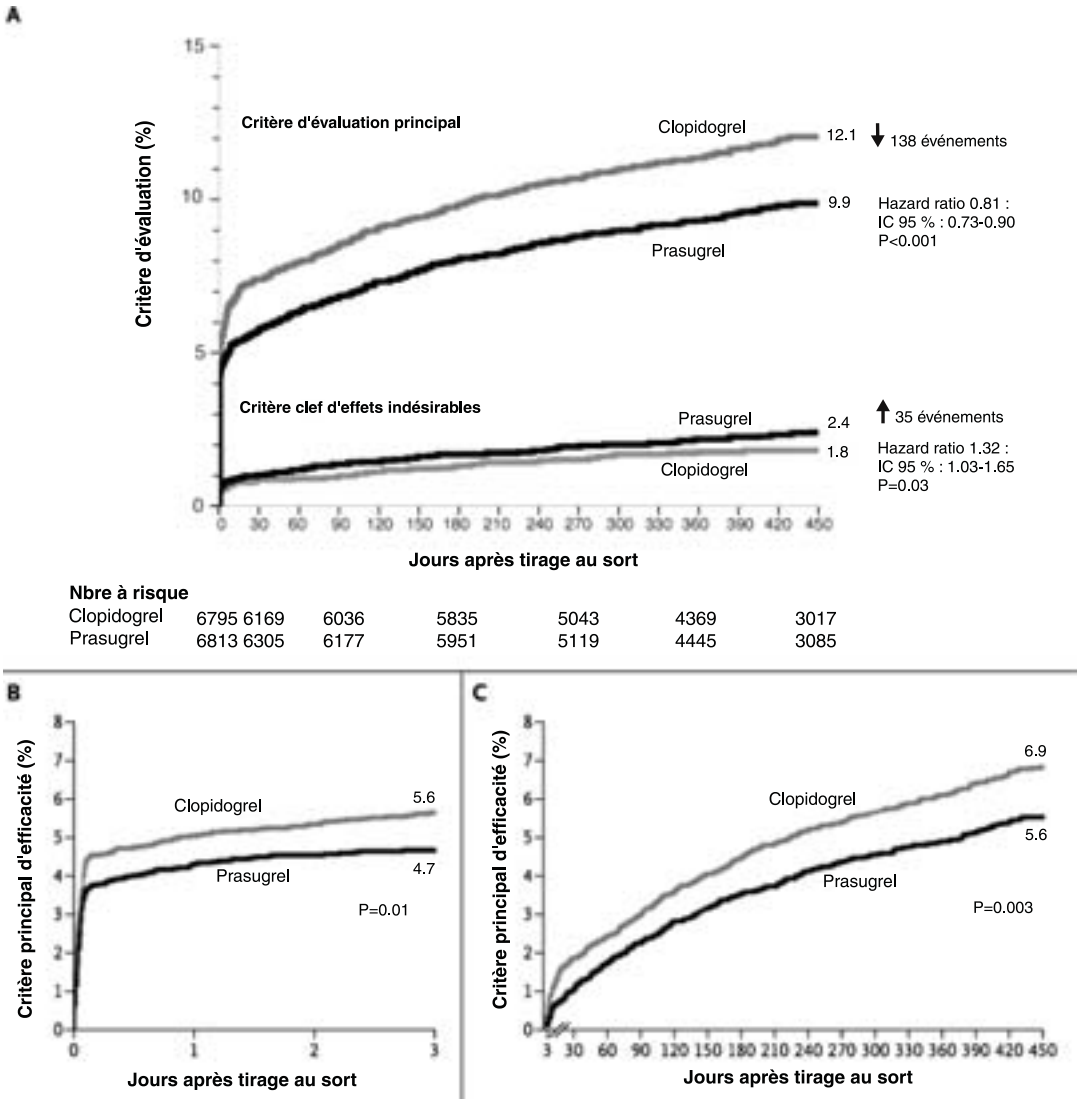

Figure 1 : Estimation cumulative des critères clés d'évaluation au cours du suivi, selon la méthode de Kaplan Meier

La figure A montre les résultats en termes de critère d'efficacité principal (décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal [IM] ou accident vasculaire cérébral) (en haut) et de critère clé d'évaluation des effets indésirables (accident hémorragique sévère (selon les critères TIMI) non lié à un pontage coronaire) (en bas), durant l'ensemble de la période de suivi. Pour le critère principal d'efficacité, le hazard ratio pour le prasugrel par rapport au clopidogrel était 0,77 à 30 jours (IC 95 % : 0,67 à 0,88 ; p < 0,001) et 0,80 à 90 jours (IC 95 % : 0,71 à 0,90 ; p < 0,001). Les résultats pour le critère principal d'efficacité sont aussi présentés, du tirage au sort à 3 jours (panneau B) et entre 3 jours et 15 mois en excluant les résultats observés lors des 3 premiers jours (panneau C). Dans le panneau C, le nombre de patients à risque comprend tous les patients qui étaient vivants (sans prendre en compte les événements non mortels survenus durant les 3 premiers jours après le tirage au sort) et qui n'avaient pas retiré leur consentement. Dans le panneau A, les valeurs de p pour le critère principal d'efficacité ont été calculées par le test de Gehan-Wilcoxon ; toutes les autres valeurs de p ont été calculées par le test du log-rank.

Adapté de N Engl J Med 2007 ; **357** (20) : 2001-2015. En accès libre sur le site www.nejm.org

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 19 : **Ne pas fausser la balance bénéfices-risques**

Questions

Question n° 1

À quelle question cherche à répondre cet essai ? Quelle est la méthode utilisée pour y répondre ?

Question n° 2

Quel est le critère principal d'évaluation de l'efficacité qui a été choisi ? Est-ce le critère le plus pertinent ?

Question n° 3

Comment se fait-il que les effectifs de patients notés dans les tableaux 2 et 3 ne sont pas les mêmes ?

Question n° 4

Combien de patients ont été traités durant 15 mois ?

Question n° 5

Pour les patients, quel est le principal bénéfice du *prasugrel* par rapport au *clopidogrel* mis en évidence par cet essai ?

Question n° 6

Pour le critère principal d'évaluation, quelle part du bénéfice du traitement par *prasugrel* s'est constituée dans les trois premiers jours ?

Question n° 7

Quel est le principal critère d'évaluation choisi par les concepteurs pour évaluer les effets indésirables des traitements étudiés ? Ce critère est-il le plus pertinent ?

Question n° 8

Expliquez comment et pourquoi a été réalisée une "stratification" des patients lors de l'inclusion dans l'essai.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 19 : **Ne pas fausser la balance bénéfices-risques**

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

Cet essai cherche à répondre à la question suivante : « Chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu, le *prasugrel* est-il plus efficace que le *clopidogrel* pour prévenir les décès d'origine cardiovasculaire, les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux sans augmenter le risque hémorragique ? »
La méthode utilisée pour répondre à cette question est l'essai comparatif randomisé en double aveugle.

Question n° 2

Le critère principal d'efficacité retenu pour cet essai est un critère combiné : survenue d'un décès d'origine cardiovasculaire ou d'un infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral durant une période de 6 mois à 15 mois. La mortalité totale aurait été un critère plus pertinent.

Question n° 3

Les 13 608 patients randomisés sont tous pris en compte dans le tableau 2. Dans le tableau 3, seuls les patients ayant reçu au moins une dose d'un médicament étudié sont pris en compte.

Question n° 4

La réponse à cette question peut être trouvée à deux endroits différents.
Dans le texte, au paragraphe résultat, il est précisé que la durée médiane de suivi des patients a été de 14,5 mois. La moitié des patients ont donc été traités pendant moins de 14,5 mois (définition de la médiane). Donc environ la moitié des patients ont été traités et suivis durant au moins 15 mois.
D'après la figure 1A, 6 102 patients (3 017 dans le groupe *clopidogrel* et 3 085 dans le groupe *prasugrel*), soit environ la moitié des patients, ont été suivis pendant 450 jours (15 mois) sans que survienne un des événements constituant le critère principal d'évaluation.

Question n° 5

Selon le tableau 2, le principal bénéfice du *prasugrel* mis en évidence par rapport au *clopidogrel* est une réduction de l'incidence des infarctus du myocarde non mortels : 7,3 % versus 9,5 % ; $p < 0,001$. Il n'y a aucune réduction statistiquement significative de la mortalité totale, ni même de la mortalité cardiovasculaire.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Question n° 6

La figure 1 montre qu'une part importante du bénéfice du *prasugrel* se constitue au cours des 3 premiers jours de traitement. Pour le critère principal d'efficacité, la différence entre les groupes *prasugrel* et *clopidogrel* est de 0,9 évènement pour 100 patients traités au cours des 3 premiers jours (5,6 % - 4,7 % ; texte et figure 1B). À comparer au nombre d'évènements évités au cours des 15 mois suivants : 1,3 évènement pour 100 patients traités entre le 4e jour et le 15e mois (6,9 % - 5,6 % ; texte et figure 1C).

Question n° 7

Le critère d'évaluation principal choisi par les concepteurs pour évaluer les effets indésirables des traitements étudiés est le nombre d'hémorragies majeures (selon les critères TIMI) non liées à un pontage coronaire. Il aurait été plus exigeant (du point de vue des patients) et plus pertinent de prendre aussi en compte les hémorragies majeures liées à un pontage coronaire. Elles sont d'ailleurs plus fréquentes dans le groupe *prasugrel*.

Question n° 8

La stratification a consisté à séparer les malades en deux sous-groupes (alias strates) lors de leur inclusion dans l'essai. Un sous-groupe était constitué des patients ayant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme. L'autre sous-groupe était constitué des patients ayant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST. Le tirage au sort pour attribuer à un patient donné le traitement par *prasugrel* ou par *clopidogrel* a ensuite été effectué séparément dans chaque strate.
La répartition des traitements par tirage au sort (randomisation) est la meilleure façon de s'assurer que les caractéristiques des patients sont réparties de manière équilibrée entre chaque groupe de traitement. Faire un tirage au sort pour chaque strate permet de s'assurer que l'équilibre des caractéristiques des patients est maintenu à l'échelle du sous-groupe. Les analyses de sous-groupes ont donc un bien meilleur niveau de preuves quand ces sous-groupes ont été constitués a priori, avec une stratification avant la randomisation.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Commentaires de la Rédaction

Commentaires de la Rédaction sur la question 2. L'utilisation d'un critère combiné accroît la sensibilité de la comparaison statistique. En additionnant de petites différences sur plusieurs critères, on aboutit à une différence plus grande entre les groupes. On a ainsi plus de chances d'atteindre la significativité statistique. Cependant, l'utilisation d'un critère combiné conduit parfois à des conclusions abusives, même lorsque les critères retenus ont l'apparence d'une cohérence physiopathologique (cf. proposition de réponse et commentaires à la question n° 5).
Pour éviter cela, mieux vaut éviter d'associer dans le même critère des évènements de gravité différente. Mourir ou avoir un infarctus du myocarde, ce n'est pas la même chose. Dans cette situation à risque élevé de décès, le choix de la mortalité totale comme critère d'évaluation principal correspond davantage aux attentes des patients.
À défaut, utiliser la mortalité totale dans le critère combiné aurait donné un meilleur reflet du bénéfice global attendu du *prasugrel*. Car cela aurait pris en compte les décès par hémorragie (21 décès dans le groupe *prasugrel*, versus 5 dans le groupe *clopidogrel*, sans compter d'éventuelles hémorragies mortelles lors d'un pontage coronaire).
L'exercice n° 6 des *Lectures critiques Prescrire*, en accès libre sur le site www.prescrire.org, en rubrique "Formations-APP" porte aussi sur l'utilisation des critères combinés (lire dans le numéro 294, page 317-9).

Commentaires de la Rédaction sur la question 3. Pour l'analyse de l'efficacité, il est plus exigeant d'inclure tous les patients inclus dans l'essai, qu'ils aient ou non reçu les traitements projetés, ce que l'on nomme "analyse en intention de traiter". D'une part, c'est ce qui correspond le mieux à la réalité en pratique clinique quotidienne : lorsqu'il prescrit un traitement, le médecin n'est pas certain qu'il soit suivi par le patient. N'inclure que les patients qui suivent correctement le traitement prescrit conduit à surestimer l'efficacité en situation réelle de la prescription. D'autre part, exclure les patients qui interrompent le traitement constituerait un biais car l'interruption du traitement peut être due à son inefficacité.
Pour l'analyse des effets indésirables, il paraît cohérent de ne prendre en compte que les patients ayant reçu au moins une dose des médicaments étudiés, car on ne saurait raisonnablement attribuer un effet indésirable à un médicament qui n'a jamais été administré.

Commentaires de la Rédaction sur la question 4. Aux 6 102 patients suivis pendant 15 mois sans que survienne un des évènements constituant le critère principal d'évaluation, il faut ajouter les 643 patients du groupe *prasugrel* et les 781 patients du groupe *clopidogrel* chez qui un des évènements constituant le critère principal d'évaluation est survenu au cours du suivi. Soit un total de 7 526 patients, soit 6 082 patients de moins que les 13 608 patients randomisés.
Cependant, le compte rendu ne fait état que de 14 patients perdus de vue. La discordance entre ces deux chiffres (6 082 et 14) s'explique par le fait que certains patients ont été suivis moins de 15 mois (6 mois au minimum, d'après le protocole).
Le résultat exprimé à 15 mois n'est donc pas un résultat observé sur l'ensemble des patients inclus, mais un résultat estimé, grâce à une méthode statistique, dite de Kaplan-Meier.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Commentaires de la Rédaction sur les questions 5 et 6. Certaines lettres à la Rédaction du journal qui a publié cet article ont concerné la diminution de l'incidence des infarctus du myocarde constatée dans les trois premiers jours de traitement ("Prasugrel versus clopidogrel" (lettres) *N Engl J Med* 2008 ; **358** : 1298-1301). Certains auteurs ont considéré que les infarctus sont fréquents dans les suites immédiates d'une intervention coronaire percutanée pour syndrome coronarien aigu. Mais que ces infarctus n'ont que rarement un caractère péjoratif car ils ne se traduisent que par des anomalies biologiques détectées par la surveillance intensive de ces patients. Ce qui minimise le bénéfice pour le patient du traitement par *prasugrel* par rapport au traitement par *clopidogrel*.

Commentaires de la Rédaction sur l'ensemble de l'exercice. Lorsqu'on lit les résultats d'un essai clinique, il est impératif de considérer non seulement les bénéfices mais aussi les risques. Dans cet essai, la présentation des résultats tend à fausser l'évaluation de la balance bénéfices-risques du *prasugrel*. D'une part, l'utilisation d'un critère combiné pour l'efficacité tend à exagérer les bénéfices en mélangeant des évènements de gravité différente, notamment décès et infarctus diagnostiqués par une modification de paramètres biologiques. D'autre part, le critère principal d'évaluation des effets indésirables tend à sous-estimer les risques, en ne prenant pas en compte l'ensemble des événements hémorragiques majeurs.

Pour aller plus loin

- Prescrire Rédaction "Combinaisons" *Rev Prescrire* 2000 ; **20** (206) : 321.
- Prescrire Rédaction "Clopidogrel et mortalité (suite)" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (275) : 635-636.
- Prescrire Rédaction "Évaluer les bénéfices d'un traitement : d'abord les critères cliniques utiles aux patients" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (291) : 69-70.
- Prescrire Rédaction "Grands principes" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 587-588.
- Prescrire Rédaction "Poudre aux yeux" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (305) : 166.

©Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 1,2,7,11,13,17,19.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement