EXERCICE N° 33 : **Chasse aux biais !**

La *bivalirudine* (Angiox°) est un anticoagulant commercialisé pour le traitement des patients par intervention coronaire percutanée. Elle est devenue aussi autorisée lorsque cette intervention coronaire percutanée est justifiée par un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme (lire dans ce numéro page 733). L'évaluation clinique est centrée sur un essai *bivalirudine* versus *héparine +* antagoniste de la glycoprotéine (GP) IIb/IIIa. Pour vous exercer à la lecture critique de ce type d'essai, l'équipe *Prescrire* vous propose de lire des extraits de la publication de cet essai, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS
DE LA VERSION ORIGINALE DE LA PUBLICATION (1)

Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction

Primary percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with evolving ST-segment elevation myocardial infarction decreases infarct size and the rates of recurrent ischemia, reinfarction, and stroke and improves survival, as compared with pharmacologic reperfusion therapy. (…) Treatment with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors may decrease the short- and long-term risk of death, and these agents are used in more than 90% of patients who undergo primary PCI in the United States and in the majority of such patients in Europe. Nonetheless, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors increase the risk of hemorrhagic complications and thrombocytopenia, which have been strongly associated with early and late mortality.

(…) Whether bivalirudin is safe and effective for patients with ST-segment elevation myocardial infarction who are undergoing primary PCI has not, to our knowledge, been studied. We therefore performed a large-scale study to evaluate the clinical value of bivalirudin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction.

METHODS

Trial
The Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) study was a prospective, open-label, randomized, multicenter trial that compared bivalirudin alone with heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who were undergoing primary PCI. (…)

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DES EXTRAITS CI-CONTRE

Bivalirudine pendant les ICP primaires dans l'infarctus du myocarde

L'intervention coronaire percutanée (ICP) primaire chez les patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST en évolution diminue la taille de l'infarctus et les taux d'ischémie récurrente, de réinfarctus, d'accident vasculaire cérébral et améliore la survie par comparaison au traitement de reperfusion pharmacologique. (…) Le traitement avec un antagoniste GP IIb/IIIa peut diminuer le risque de décès à court terme et à long terme, et ces médicaments sont utilisés chez plus de 90 % des patients qui subissent une ICP primaire aux États-Unis d'Amérique et chez la majorité de ces patients en Europe. Néanmoins, les antagonistes GP IIb/IIIa augmentent les risques de complications hémorragiques et de thrombopénie, qui ont été fortement associés à une mortalité précoce et tardive.
(…) La sécurité et l'efficacité de la bivalirudine chez les patients ayant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST qui subissent une ICP primaire n'ont pas, à notre connaissance, été étudiées. Nous avons par conséquent réalisé une étude à grande échelle pour évaluer l'intérêt clinique de la bivalirudine chez les patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST.

MÉTHODES

Essai
L'étude Harmonizing Outcomes with Revascularization and stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) était un essai prospectif, multicentrique, randomisé, ouvert, qui a comparé la bivalirudine seule à l'héparine plus un antagoniste GP IIb/IIIa chez des patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST et devant subir une ICP primaire. (…)

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

EXERCICE N° 33 : **Chasse aux biais !**

Study Protocol and Randomization

Patients were randomly assigned, in an open-label fashion and in a 1:1 ratio, to treatment with unfractionated heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor (the control group) or to treatment with bivalirudin alone. Heparin was administered as an intravenous bolus of 60 IU per kilogram of body weight, with subsequent boluses targeted to an activated clotting time of 200 to 250 seconds. Bivalirudin was administered as an intravenous bolus of 0.75 mg per kilogram, followed by an infusion of 1.75 mg per kilogram per hour. If heparin was administered in a patient in the bivalirudin group, bivalirudin was started 30 minutes later but in all cases before PCI. (…) A glycoprotein IIb/IIIa inhibitor was administered before PCI in all the patients in the control group but was to be administered in the bivalirudin group only in patients with no reflow or with giant thrombus after PCI. (…)

Emergency coronary angiography with left ventriculography was performed after randomization, followed by triage, at the discretion of the physician, to PCI, coronary-artery bypass grafting (CABG), or medical management, as described previously. (…)

Statistical Analysis

Two primary 30-day end points were prespecified: major bleeding (not related to coronary-artery bypass grafting) and combined adverse clinical events, defined as the combination of major bleeding or a composite of major adverse cardiovascular events, including death, reinfarction, target-vessel revascularization for ischemia, and stroke (hereinafter referred to as net adverse clinical events). Major bleeding was defined as intracranial or intraocular hemorrhage; bleeding at the access site, with a hematoma that was 5 cm or larger or that required intervention; a decrease in the hemoglobin level of 4 g per deciliter or more without an overt bleeding source or 3 g per deciliter or more with an overt bleeding source; re-operation for bleeding; or blood transfusion. Bleeding was also assessed and adjudicated on the basis of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) and Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) scales. Major adverse cardiovascular events have been defined previously. (…) Death from noncardiac causes included bleeding-related death. (…)

The primary analyses were performed for all patients who underwent randomization, according to the intention-to-treat principle; secondary analyses were performed for the patients who underwent primary PCI. (…)

Protocole et randomisation

Les patients ont été aléatoirement affectés, de manière ouverte et selon un ratio 1 : 1, au traitement par héparine non fractionnée plus un antagoniste GP IIb/IIIa (groupe témoins) ou au traitement par bivalirudine seule. L'héparine a été administrée en bolus intraveineux de 60 UI par kilogramme de poids corporel, les bolus suivants visaient à obtenir un temps de coagulation activé de 200 à 250 secondes. La bivalirudine a été administrée en bolus intraveineux de 0,75 mg par kilogramme, suivie d'une perfusion de 1,75 mg par kilogramme par heure. Si de l'héparine était administrée à un patient du groupe bivalirudine, la bivalirudine était alors débutée 30 minutes plus tard, mais dans tous les cas avant l'ICP. (…). Un antagoniste GP IIb/IIIa était administré à tous les patients du groupe témoin avant l'ICP, mais devait être administré aux patients du groupe bivalirudine seulement en l'absence de reperfusion ou en présence d'un thrombus géant après ICP. (…)

Une coronarographie avec ventriculographie gauche a été effectuée en urgence après le tirage au sort, suivie d'un triage, à la discrétion du médecin, en vue d'une ICP, d'un pontage aortocoronarien (PAC), ou d'une gestion médicale, comme décrit précédemment. (…)

Analyse statistique

Deux critères d'évaluation principaux à 30 jours étaient spécifiés à l'avance : saignements majeurs (non liés à un pontage coronarien) et un critère (ci-après dénommé l'ensemble des évènements cliniques indésirables), défini comme la combinaison des saignements majeurs et celle des évènements cardiovasculaires majeurs incluant décès, réinfarctus, revascularisation du vaisseau cible pour ischémie et accident vasculaire cérébral. Un saignement majeur a été défini comme une hémorragie intracrânienne ou intraoculaire ; une hémorragie au site d'accès, avec un hématome d'au moins 5 cm ou qui a requis une intervention ; une diminution du taux d'hémoglobine de 4 g par décilitre ou plus sans source manifeste d'hémorragie ou 3 g par décilitre avec une source manifeste d'hémorragie ; une réintervention pour hémorragie ; ou une transfusion sanguine. Les saignements ont également été évalués et classés sur la base des échelles TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) et GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries). Les évènements cardiovasculaires majeurs ont été définis précédemment. (…) La mortalité non cardiaque incluait les décès en rapport avec une hémorragie. (…)

Selon le principe de l'intention de traiter, les analyses principales ont été réalisées pour tous les patients qui ont subi la randomisation ; des analyses secondaires ont été effectuées pour les patients qui ont subi une ICP primaire. (…)

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

EXERCICE N° 33 : **Chasse aux biais !**

RESULTS

Patients and Procedures

Between March 25, 2005, and May 7, 2007, a total of 3602 patients, at 123 centers in 11 countries, who had ST-segment elevation myocardial infarction and were undergoing primary PCI were randomly assigned to treatment with heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor (1802 patients) or with bivalirudin alone (1800 patients). After emergency angiography, the primary management strategy was primary PCI in 92.7% of the patients, deferred PCI in 0.2%, primary CABG in 1.7%, and medical management in 5.3%.

The baseline features of the groups were well matched. (…) Compliance with protocol-specified study medications was high (Table 2). Unfractionated heparin (typically a bolus without infusion) was administered before cardiac catheterization in approximately two thirds of the patients who were assigned to treatment with bivalirudin. A 600-mg loading dose of clopidogrel was used almost twice as frequently as a 300-mg dose. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors were administered in 129 patients (7.2%) who were assigned to bivalirudin treatment — in 47 because of a sustained absence of reflow after PCI, in 32 because of giant thrombus after PCI, and in the rest for various other clinical indications.

Clinical Outcomes

At 30 days, patients who were assigned to receive bivalirudin alone, as compared with those who were assigned to receive heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor, had a significantly reduced rate of net adverse clinical events (9.2% vs. 12.1%; relative risk, 0.76; 95% confidence interval [CI], 0.63 to 0.92; P=0.005), owing to a lower rate of major bleeding (4.9% vs. 8.3%; relative risk, 0.60; 95% CI, 0.46 to 0.77; P<0.001), with similar rates of major adverse cardiovascular events (5.4% and 5.5%, respectively; relative risk in the bivalirudin group, 0.99; 95% CI, 0.76 to 1.30; P=0.95) (Table 3). In a post hoc analysis, with the exclusion of large hematomas from the protocol definition, the rate of major bleeding was reduced from 7.8% with heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitors to 4.7% with bivalirudin (P<0.001). Bivalirudin, as compared with heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, also reduced hemorrhagic complications as defined by the TIMI and GUSTO scales, thrombocytopenia, and the need for blood transfusions (Table 3). (…)

Treatment with bivalirudin, as compared with heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, resulted in significantly lower 30-day rates of death from cardiac causes (1.8% vs. 2.9%; relative risk, 0.62; 95% CI, 0.40 to

RÉSULTATS

Patients et procédures

Entre le 25 mars 2005 et le 7 mai 2007, un total de 3 602 patients, dans 123 centres répartis dans 11 pays, qui souffraient d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST et devant subir une ICP primaire ont été aléatoirement affectés au traitement par héparine plus un antagoniste GP IIb/IIIa (1 802 patients) ou par bivalirudine seule (1 800 patients). Après une angiographie en urgence, la stratégie de prise en charge principale était l'ICP primaire pour 92,7 % des patients, l'ICP différée pour 0,2 %, le PAC primaire pour 1,7 % et la prise en charge médicale pour 5,3 %.
Les caractéristiques de base des groupes étaient bien appariées. (…) L'observance pour les médicaments spécifiés par le protocole de l'étude était élevée (tableau 2). De l'héparine non fractionnée (typiquement un bolus sans perfusion) a été administrée avant le cathétérisme cardiaque chez approximativement deux tiers des patients qui étaient affectés au traitement par bivalirudine. Une dose de charge de 600 mg de clopidogrel a été utilisée presque deux fois plus fréquemment qu'une dose de 300 mg. Les antagonistes GP IIb/IIIa ont été administrés à 129 patients (7,2 %) affectés au traitement par bivalirudine : chez 47 en raison d'une absence persistante de reperfusion après ICP, chez 32 en raison de thrombus géant après ICP, et le reste pour diverses autres indications cliniques.

Résultats cliniques

À 30 jours, en comparaison aux patients affectés au groupe héparine plus antagoniste GP IIb/IIIa, les patients qui étaient affectés au groupe bivalirudine seule ont eu une réduction significative de l'ensemble des évènements cliniques indésirables (9,2 % versus 12,1 % ; risque relatif : 0,76 ; intervalle de confiance à 95 % [IC95] : 0,63 à 0,92 ; p = 0,005), du fait d'un taux inférieur de saignements majeurs (4,9 % versus 8,3 % ; risque relatif : 0,60 ; IC95 : 0,46 à 0,77 ; p < 0,001), avec des taux similaires d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (5,4 % et 5,5 %, respectivement ; risque relatif dans le groupe bivalirudine : 0,99 ; IC95 : 0,76 à 1,30 ; p = 0,95) (tableau 3). Dans une analyse a posteriori, en excluant les grands hématomes de la définition du protocole, le taux de saignements majeurs a été réduit, de 7,8 % avec l'héparine plus un antagoniste GP IIb/IIIa à 4,7 % avec la bivalirudine (p < 0,001). La bivalirudine comparée à l'héparine plus un antagoniste GP IIb/IIIa, a également réduit les complications hémorragiques telles que définies par les échelles TIMI et GUSTO, la thrombocytopénie et le recours aux transfusions sanguines (tableau 3). (…)
Comparativement à l'héparine plus un antagoniste GP IIb/IIIa, le traitement par bivalirudine a eu pour résultat une réduction significative de la mortalité cardiaque à 30 jours (1,8 % versus 2,9 % ; risque relatif : 0,62 ;

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

EXERCICE N° 33 : **Chasse aux biais !**

0.95; P=0.03) and death from all causes (2.1% vs. 3.1%; relative risk, 0.66; 95% CI, 0.44 to 1.00; P=0.047); rates of reinfarction, target-vessel revascularization, and stroke were not significantly different (Table 3). (…)

DISCUSSION

(…) In conclusion, our trial shows that in patients with evolving ST-segment elevation myocardial infarction who are undergoing primary PCI, the use of bivalirudin alone, as compared with heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor, results in significantly reduced 30-day rates of major bleeding and increased event-free survival. »

1- Stone GW et coll. "Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction" *N Engl J Med* 2008 ; **358** : 2218-2230.

IC95 : 0,40 à 0,95 ; p = 0,03), et de la mortalité toutes causes confondues (2,1 % versus 3,1 % ; risque relatif : 0,66 ; IC95 : 0,44 à 1,00 ; p = 0,047) ; les taux de réinfarctus, de revascularisation du vaisseau cible et d'accident vasculaire cérébral n'étaient pas significativement différents (tableau 3). (…)

DISCUSSION

(…) En conclusion, notre essai montre que, chez les patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST et subissant une ICP primaire, l'utilisation de la bivalirudine seule, par rapport à l'héparine plus un antagoniste GP IIb/IIIa, a pour résultat une réduction significative des taux de saignements majeurs et une augmentation de la survie sans évènement à 30 jours. »

Traduction ©Prescrire

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

EXERCICE N° 33 : **Chasse aux biais !**

Table 2 [extraits]**. Procedures and study medications.***

Variable	Heparin plus a Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor (N = 1 802)	Bivalirudin alone (N = 1 800)
Heparin before procedure - no./total no. (%)	1371/1798 (76.3)	1182/1797 (65.8)
Antithrombin during procedure - no./total no. (%)		
Heparin	1778/1798 (98.9)	46/1796 (2.6)
Bivalirudin	4/1787 (0.2)	1741/1797 (96.9)
Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor use - no./total no. (%)		
During cardiac catheterization	1699/1798 (94.5)	129/1792 (7.2)
During primary PCI	1623/1661 (97.7)	126/1674 (7.5)
Aspirin use - no./total no. (%)		
During hospitalization	1795/1798 (99.8)	1791/1797 (99.7)
Thienopyridine use - no./total no. (%) [**a**]		
During hospitalization	1766/1798 (98.2)	1772/1796 (98.7)

* PCI [denotes] percutaneous coronary intervention.

[**a**] [NDLR : Thienopyridine = *clopidogrel* ou *ticlopidine*]

Tableau 2 [extraits]**. Procédures et médicaments de l'étude.***

Variable	Héparine plus un antagoniste GP IIb/IIIa (N = 1 802)	Bivalirudine seule (N = 1 800)
Héparine avant la procédure - nbre/nbre total (%)	1 371 / 1 798 (76,3)	1 182 / 1 797 (65,8)
Antithrombine pendant la procédure - nbre/nbre total (%)		
Héparine	1 778 / 1 798 (98,9)	46 / 1 796 (2,6)
Bivalirudine	4 / 1 787 (0,2)	1 741 / 1 797 (96,9)
Usage d'un antagoniste GP IIb/IIIa - nbre/nbre total (%)		
Pendant le cathétérisme cardiaque	1 699 / 1 798 (94,5)	129 / 1 792 (7,2)
Pendant l'ICP primaire	1 623 / 1 661 (97,7)	126 / 1 674 (7,5)
Usage de l'aspirine - nbre/nbre total (%)		
Pendant l'hospitalisation	1 795 / 1 798 (99,8)	1 791 / 1 797 (99,7)
Usage de thiénopyridine - nbre/nbre total (%) [**a**]		
Pendant l'hospitalisation	1 766 / 1 798 (98,2)	1 772 / 1 796 (98,7)

* ICP : intervention coronaire percutanée.

[**a**] [NDLR : thienopyridine = *clopidogrel* ou *ticlopidine*]

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

EXERCICE N° 33 : **Chasse aux biais !**

Table 3 [extraits]**. Clinical outcomes at 30 days.**

Outcome	Heparin plus a Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor (N = 1802)	Bivalirudin alone (N = 1800)	P value
Intention-to-treat population			
No. of patients	1802	1800	
Net adverse clinical events (primary end point) – no. (%)	218 (12.1)	166 (9.2)	0.005
Bleeding end points			
Protocol – no. (%)			
Major bleeding, non-CABG-related (primary end point)	149 (8.3)	89 (4.9)	<0.001
Major bleeding, including CABG-related	195 (10.8)	122 (6.8)	<0.001
Blood transfusion – no. (%)	63 (3.5)	37 (2.1)	0.009
TIMI classification – no. (%)			
Major bleeding	91 (5.0)	55 (3.1)	0.002
Minor bleeding	82 (4.6)	51 (2.8)	0.006
Major or minor bleeding	173 (9.6)	106 (5.9)	<0.001
GUSTO classification – no. (%)			
Life-threatening or severe bleeding	11 (0.6)	8 (0.4)	0.49
Moderate bleeding	91 (5.0)	55 (3.1)	0.002
Life-threatening, severe, or moderate bleeding	101 (5.6)	63 (3.5)	0.002
Major adverse cardiovascular events – no (%)	99 (5.5)	98 (5.4)	0.95
Death	56 (3.1)	37 (2.1)	0.047
Cardiac causes	52 (2.9)	32 (1.8)	0.03
Noncardiac causes	4 (0.2)	5 (0.3)	0.75
Reinfarction	32 (1.8)	33 (1.8)	0.90
Q-wave	22 (1.2)	25 (1.4)	0.66
Non-Q-wave	12 (0.7)	8 (0.4)	0.37
Revascularization of target vessel for ischemia	35 (1.9)	47 (2.6)	0.18
Stroke	11 (0.6)	13 (0.7)	0.68

CABG denotes coronary-artery bypass grafting, GUSTO global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries, PCI percutaneous coronary intervention, and TIMI thrombolysis in myocardial infarction.

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

EXERCICE N° 33 : **Chasse aux biais !**

Tableau 3 [extraits]**. Résultats cliniques à 30 jours.**

Résultat	Héparine plus antagoniste GP IIb/III a (N = 1 802)	Bivalirudine seule (N = 1800)	Valeur de p
Population en intention de traiter			
Nbre de patients	1 802	1 800	
Ensemble des évènements cliniques indésirables (critère d'évaluation principal) - nbre (%)	218 (12,1)	166 (9,2)	0,005
Critères d'évaluation des saignements			
Protocole - nbre (%)			
Saignement majeur, non lié à un PAC (critère d'évaluation principal)	149 (8,3)	89 (4,9)	< 0,001
Saignement majeur, y compris lié au PAC	195 (10,8)	122 (6,8)	< 0,001
Transfusion sanguine - nbre (%)	63 (3,5)	37 (2,1)	0,009
Classification TIMI - nbre (%)			
Saignement majeur	91 (5,0)	55 (3,1)	0,002
Saignement mineur	82 (4,6)	51 (2,8)	0,006
Saignement majeur ou mineur	173 (9,6)	106 (5,9)	< 0,001
Classification GUSTO - nbre (%)			
Hémorragie grave ou mettant en danger la vie du malade	11 (0,6)	8 (0,4)	0,49
Hémorragie modérée	91 (5,0)	55 (3,1)	0,002
Hémorragie modérée, grave ou mettant en danger la vie du malade	101 (5,6)	63 (3,5)	0,002
Principaux évènements indésirables cardiaques - nbre (%)	99 (5,5)	98 (5,4)	0,95
Décès	56 (3,1)	37 (2,1)	0,047
Cause cardiaque	52 (2,9)	32 (1,8)	0,03
Cause non cardiaque	4 (0,2)	5 (0,3)	0,75
Réinfarctus	32 (1,8)	33 (1,8)	0,90
Avec onde Q	22 (1,2)	25 (1,4)	0,66
Sans onde Q	12 (0,7)	8 (0,4)	0,37
Revascularisation du vaisseau-cible	35 (1,9)	47 (2,6)	0,18
Accident vasculaire cérébral	11 (0,6)	13 (0,7)	0,68

PAC : pontage aortocoronarien ; GUSTO : global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries [utilisation globale de la *streptokinase* et d'activateur du plasminogène dans les artères coronaires occluses] ; ICP : intervention coronaire percutanée, et TIMI : thrombolysis in myocardial infarction [thrombolyse dans l'infarctus du myocarde].

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

EXERCICE N° 33 : **Chasse aux biais !**

Questions

Question n° 1

Cet essai a été réalisé pour confirmer ou infirmer une hypothèse. Quelle est cette hypothèse ? Quelle méthodologie a été choisie ?

Question n° 2

Quels ont été les critères principaux d'évaluation utilisés dans cet essai ?

Question n° 3

92,7 % des patients inclus dans l'essai ont eu une intervention coronaire percutanée primaire. Est-il rigoureux d'avoir inclus dans l'analyse principale les 7,3 % de patients restants ?

Question n° 4

Le tableau 2 détaille l'utilisation des médicaments modifiant l'hémostase. L'analyse de ce tableau révèle un biais susceptible d'affecter les résultats. Quel est-ce biais ?

Question n° 5

Plusieurs critères ont été utilisés pour évaluer l'incidence des saignements majeurs au cours de cet essai. Citez-les sans les détailler, mais en précisant, quand vous le pouvez, s'ils ont été choisis a priori ou a posteriori. Leurs résultats sont-ils concordants ?

Question n° 6

Quelle a été la mortalité toutes causes confondues dans chaque groupe ? Exprimez le résultat sous forme de différence, en valeur absolue, et sous forme de réduction, en valeur relative. Commentez la significativité statistique du résultat.

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

EXERCICE N° 33 : **Chasse aux biais !**

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

L'hypothèse testée par cet essai est que la balance bénéfices-risques de la *bivalirudine* est plus favorable que celle de l'*héparine* non fractionnée associée à un antagoniste GP IIb/IIIa chez les patients souffrant d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST, lorsqu'une intervention percutanée coronaire est envisagée.
Pour tester cette hypothèse, les investigateurs ont choisi de réaliser un essai comparatif, multicentrique, randomisé, en groupes parallèles, mais sans insu.

Question n° 2

Les deux critères principaux d'évaluation utilisés dans cet essai ont été : les saignements dits majeurs non liés au pontage aortocoronarien et un critère combiné regroupant les saignements dits majeurs et les évènements cardiovasculaires majeurs.

Question n° 3

Oui, il est rigoureux d'avoir inclus dans l'analyse tous les patients randomisés, qu'ils aient ou non eu ensuite une intervention coronaire percutanée. Une telle analyse, en intention de traiter, a pour but d'éviter le biais d'attrition. Elle donne aussi une estimation de l'effet global du traitement plus proche de la réalité que l'analyse per protocole.

Question n° 4

Alors que l'objectif de l'essai était de comparer *bivalirudine* seule versus *héparine* + antagoniste GP IIb/IIIa, 65,8 % des patients du groupe *bivalirudine* ont reçu de l'*héparine* non fractionnée avant l'intervention coronaire percutanée et 2,6 % pendant la procédure. Cela constitue un biais.

Question n° 5

Dans le compte rendu de cet essai, les critères utilisés pour évaluer l'incidence des saignements majeurs ont été :
– le critère principal d'évaluation "saignement majeur", choisi a priori, dont la définition est donnée dans le paragraphe "analyse statistique" ;
– les saignements majeurs selon la classification TIMI, critère secondaire d'évaluation défini a priori (paragraphe "analyse statistique" et tableau 3) ;
– les hémorragies graves ou mettant en danger la vie du malade selon la classification GUSTO, critère secondaire d'évaluation défini a priori (paragraphe "analyse statistique" et tableau 3) ;
– les saignements majeurs, définis comme pour le critère principal d'évaluation, mais en excluant les grands hématomes : critère d'évaluation décidé a posteriori (paragraphe "résultats") ;
– les saignements majeurs, définis comme pour le critère principal d'évaluation, mais en y ajoutant les saignements liés à un pontage aortocorona-

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

rien (tableau 3). On ne sait pas si ce critère a été choisi a priori ou a posteriori ;
– la nécessité d'une transfusion sanguine (tableau 3). On ne sait pas si ce critère a été choisi a priori ou a posteriori.
Pour tous ces critères, les résultats sont convergents, en faveur d'une réduction du risque d'hémorragie grave sous *bivalirudine*. Cependant, avec la classification GUSTO, la différence observée en faveur de la *bivalirudine* n'est pas statistiquement significative.
Par ailleurs, la mortalité non cardiaque, qui comprend les décès par hémorragie, donne aussi une évaluation, éventuellement surestimée, de l'incidence des hémorragies les plus graves : 5 décès dans le groupe *bivalirudine* versus 4 décès dans le groupe témoin.

Question n° 6

Selon le tableau 3, la mortalité toutes causes confondues a été de 2,1 % dans le groupe *bivalirudine* versus 3,1 % dans le groupe *héparine* non fractionnée + antagoniste GP IIb/IIIa, soit une différence absolue de - 1 %.
D'après le texte, par rapport au groupe *héparine* non fractionnée + antagoniste GP IIb/IIIa, le risque relatif de décès toutes causes confondues était de 0,66 dans le groupe *bivalirudine* (qui correspond à 2,1 / 3,1). Soit une réduction relative de 34 % [1 – 0,66].
Qu'elle soit exprimée en valeur absolue ou en valeur relative, la diminution de la mortalité toutes causes confondues est à la limite de la significativité statistique (p = 0,047). Ce qui est peu probant pour un critère d'évaluation secondaire d'après le protocole : la multiplication des comparaisons statistiques augmente la probabilité d'observer par le seul fait du hasard une valeur de p inférieure à 0,05.

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 1. L'expression "essai ouvert" est ambiguë. Elle signifie parfois essai non comparatif, et d'autres fois essai sans insu (alias non aveugle). Le double aveugle a pour but de rendre indiscernable l'affectation du traitement aux patients et aux investigateurs. Les essais comparatifs non aveugles posent un problème pour l'interprétation des résultats. Si un investigateur ou un patient connaît la nature du traitement, cela introduit parfois un biais de suivi et d'évaluation en faveur de l'un des traitements étudiés.
Cet essai a été mené selon un plan d'étude en parallèle. Cela signifie qu'après le tirage au sort, les patients du groupe A sont censés garder le traitement A tout au long de l'essai, et les patients du groupe B le traitement B. Le plan d'étude en parallèle se distingue du plan d'étude en croisé dans lequel les patients du groupe A reçoivent d'abord le traitement A, puis le traitement B, et les patients du groupe B reçoivent d'abord le traitement B, puis le traitement A.

Commentaires de la Rédaction sur la question 2. L'utilisation de critères combinés a été abordée dans les exercices n° 6 et n° 19 des *Lectures critiques Prescrire*, en accès libre sur le site formations.prescrire.org.
À première vue, l'utilisation d'un critère combinant les effets indésirables hémorragiques et les bénéfices en termes de prévention des évènements cardiovasculaires est une manière séduisante de rendre compte de la balance bénéfices-risques. Mais certains effets indésirables graves en sont a priori exclus, par exemple une réaction allergique. Et l'évaluation des bénéfices prend en compte de manière identique des évènements de gravité différente, par exemple le décès et le réinfarctus sans onde Q. En réalité, le principal intérêt d'un tel critère est d'augmenter la puissance statistique, ce qui permet de recruter moins de patients dans un essai ou de raccourcir la durée de suivi. Il ne s'agit pas là de l'intérêt premier des patients.
Dans cette indication, pour comparer la balance bénéfices-risques des traitements étudiés, choisir la mortalité globale pour critère d'évaluation principal eût été plus pertinent pour les patients et les soignants.

Commentaires de la Rédaction sur la question 3. Le biais d'attrition survient lorsque des patients randomisés sont écartés de l'analyse, ce qui risque de conduire à comparer des groupes qui ne sont plus similaires entre eux. Pour maintenir la comparabilité des groupes après le tirage au sort, tous les patients randomisés doivent être inclus dans l'analyse, qu'ils aient ou non reçu ensuite le traitement et quel que soit leur devenir dans l'essai. On parle alors d'analyse en intention de traiter (en anglais : intention to treat, alias ITT).
Cette analyse se distingue de l'analyse per protocole (PP) qui concerne uniquement les patients qui ont été traités et suivis en stricte conformité avec le protocole, ce qui s'apparente à une sélection a posteriori des patients inclus. Sont habituellement exclus de l'analyse per protocole les patients n'ayant pas reçu le traitement qui leur a été alloué, ceux ayant arrêté le traitement prématurément, ceux inclus à tort, ceux qui ont été perdus de vue, ceux qui n'ont pas suivi conformément le protocole ou pour lesquels des données sont manquantes.
Analyse en intention de traiter et analyse per protocole ont aussi été abordées dans les exercices n° 19, n° 30 et n° 32 des *Lectures critiques Prescrire*.

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

Commentaires de la Rédaction sur la question 4. Lors de l'analyse des résultats d'un essai, il est important de rechercher les biais pouvant fausser les résultats. Ici, deux tiers des patients du groupe *bivalirudine* ont reçu de l'*héparine* non fractionnée avant l'intervention coronaire percutanée. Qui sait si, en l'absence de traitement préalable par *héparine* chez ces patients, il n'y aurait pas eu davantage d'évènements ischémiques ou un nombre différent d'événements hémorragiques dans le groupe *bivalirudine* ? Dans ces conditions, il devient difficile d'apprécier la balance bénéfices-risques de la *bivalirudine* non précédée d'un traitement par *héparine*.
Il est tout aussi important, mais plus difficile, de rechercher si des sources potentielles de biais se cachent parmi les informations manquantes. Par exemple, la voie d'abord (radiale ou fémorale) de la coronarographie modifie le risque d'hémorragie. En l'absence d'insu, le choix de la voie d'abord a peut-être été influencé par la connaissance du traitement attribué au patient. On aimerait donc savoir si les proportions de recours aux voies fémorales et radiales ont été similaires dans les deux groupes.

Commentaires de la Rédaction sur la question 5. Lorsque, quelle que soit la méthode de mesure utilisée, les résultats vont dans le même sens, cela va à l'encontre d'un biais lié à une méthode de mesure et donne (à tort ou à raison) l'impression d'un résultat plus robuste. Les auteurs de l'essai le savent bien et ont eu tout intérêt à multiplier les critères utilisés pour évaluer le risque hémorragique.
Mais mieux vaut rester vigilant, et si besoin critique, sur trois points.
1°) Quels critères d'évaluation ont été choisis a posteriori ? Après coup, il est en effet toujours facile de multiplier les comparaisons statistiques et, éventuellement, de ne présenter que celles qui sont favorables au traitement testé, pour accentuer l'impression d'une grande "cohérence interne".
2°) La connaissance qu'ont les investigateurs des traitements reçus par les patients a-t-elle influencé la manière dont a été effectuée la mesure ? Ici, si la réduction du risque d'hémorragie sévère s'était accompagnée d'une augmentation du risque d'hémorragie moins sévère, on aurait soupçonné les investigateurs d'avoir sous-estimé la gravité des hémorragies dans le groupe *bivalirudine*. L'analyse des résultats obtenus avec les échelles TIMI et GUSTO (tableau 3) ne fournit pas d'argument faisant craindre un tel biais de mesure.
3°) Quelle est la pertinence clinique de ces résultats ? Ici, la fréquence des saignements majeurs est très diverse, selon la classification utilisée, ce qui conduit à s'interroger sur la définition d'un "saignement majeur". Laquelle est la plus pertinente pour les patients ? La définition utilisée comme critère principal d'évaluation, selon laquelle il y a eu 60 saignements majeurs en moins dans le groupe *bivalirudine*, ou celle de l'échelle GUSTO, selon laquelle il y a eu 3 hémorragies graves en moins dans le groupe *bivalirudine* ? Peut-être les deux. On aurait aimé connaître le nombre d'hémorragies mortelles dans chaque groupe et pas seulement la mortalité non cardiaque.

Commentaires de la Rédaction sur la question 6. Le même résultat, ici le bénéfice en termes de mortalité, peut être exprimé sous forme d'une différence absolue de 1 % ou d'une réduction relative de 34 %. Le choix qui est fait n'est pas anodin. Bien sûr, lorsqu'il s'agit de la mortalité totale, même une différence de 1 % n'est pas négligeable. Mais l'expression en valeur relative est plus avantageuse pour les promoteurs d'un traitement. Ne pas se laisser abuser par une expression en valeur relative fait partie des "grands classiques" de la lecture critique.
Un autre "grand classique" de la lecture critique est de considérer avec prudence les résultats obtenus sur les critères secondaires d'évaluation, notam-

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

ment en exigeant une valeur de p plus basse pour considérer les différences comme statistiquement significatives : au moins $p < 0,01$.

Commentaires de la Rédaction sur l'ensemble de l'exercice. L'absence d'une évaluation ayant la diminution de la mortalité toutes causes confondues pour critère principal, l'absence de définition univoque des saignements dits "majeurs", l'absence de donnée sur la voie d'abord de l'ICP, et la présence d'un biais lié à l'utilisation d'*héparine* dans le groupe *bivalirudine* limitent la valeur probante de cet essai.
Même si ces résultats sont plutôt en faveur de la *bivalirudine*, mieux vaut attendre confirmation par un essai utilisant des critères d'évaluation plus pertinents avant d'éventuellement considérer la *bivalirudine* comme traitement de référence dans cette situation.

Pour aller plus loin

- Prescrire Rédaction "Prescrire en questions. NNT et NNH : des expressions simples de résultats ou des formules magiques ?" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (309) : 556.
- Prescrire Rédaction "La "valeur p" résume-t-elle la pertinence d'une comparaison ?" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 621-622.
- Prescrire Rédaction "Sur les bancs de l'école" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 637-638.
- Prescrire Rédaction "Gamberges - remue-méninges. Décodage" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (297) : 484.
- Prescrire Rédaction "Évaluer les bénéfices d'un traitement : d'abord les critères cliniques utiles aux patients" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (291) : 69-70.

©Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 2,6,13,14,16,17.

■

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