EXERCICE N° 45 : **Ne pas prendre des vessies pour des lanternes**

Le *vernakalant* (Brinavess°), un antiarythmique, a été autorisé dans l'Union européenne pour la réduction d'une fibrillation auriculaire récente (*Rev Prescrire* 2012 ; 32 (339) : 16). Le dossier d'évaluation clinique soumis à l'Agence européenne du médicament ne comportait initialement que des essais versus placebo. À la demande de cette agence, la firme a réalisé un essai versus médicament actif. Pour vous exercer à la lecture critique de ce type d'essai, l'équipe Prescrire vous propose de lire des extraits de la publication du compte rendu 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)

A Randomized Active-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Vernakalant to Amiodarone in Recent-Onset Atrial Fibrillation

A. John Camm, MD, Alessandro Capucci, MD, Stefan H. Hohnloser, MD, Christian Torp-Pedersen, MD, Isabelle C. Van Gelder, MD, Brian Mangal, MSC, Gregory Beatch, PHD, on behalf of the AVRO Investigators

Author Disclosures: *This research was supported by Cardiome Pharma Corp. (Vancouver, British Columbia, Canada). Dr. Camm has received consulting fees from Sanofi-Aventis, Cardiome Pharma Corp., ARYx, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Astellas, and Merck; research grants from Daiichi, Sanofi-Aventis, Servier, Bristol-Myers Squibb, and Pfizer; and lecture fees from Sanofi-Aventis, St. Jude Medical, Medtronic, Boston Scientific, Boehringer Ingelheim, Merck Sharp & Dohme, and Bristol-Myers Squibb. (...)*

Conversion of atrial fibrillation (AF) to sinus rhythm (SR) by pharmacologic or electrical cardioversion is appropriate for many patients with acute symptomatic AF. Early conversion to SR improves symptoms, prevents the detrimental effects of prolonged AF, and avoids hospitalization. Electrical cardioversion is effective but requires sedation or anesthesia, and patients must be in a fasting state. Currently available antiarrhythmic agents for pharmacologic cardioversion of AF are limited by their delayed onset of action, slow metabolism, and proarrhythmic side effects, all of which may prolong hospitalization.
A need has been recognized for a rapidly acting, efficacious, and well-tolerated antiarrhythmic drug. Vernakalant is a novel antiarrhythmic agent that shows preferential effects for atrial tissue and has limited

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DE L'EXTRAIT CI-CONTRE

Une étude randomisée, versus témoin actif, comparant l'efficacité et la sécurité du vernakalant versus l'amiodarone dans la fibrillation auriculaire d'apparition récente

A. John Camm, MD, Alessandro Capucci, MD, Stefan H. Hohnloser, MD, Christian Torp-Pedersen, MD, Isabelle C. Van Gelder, MD, Brian Mangal, MSC, Gregory Beatch, PHD, au nom des investigateurs d'AVRO

Déclarations des auteurs : *Cette recherche a été financée par Cardiome Pharma Corp. (Vancouver, Colombie britannique, Canada). Le Dr. Camm a reçu : des honoraires de consultant de Sanofi-Aventis, Cardiome Pharma Corp., ARYx, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Astellas, et Merck ; des subventions pour la recherche de Daiichi, Sanofi-Aventis, Servier, Bristol-Myers Squibb, et Pfizer ; et des honoraires de conférencier de Sanofi-Aventis, St. Jude Medical, Medtronic, Boston Scientific, Boehringer Ingelheim, Merck Sharp & Dohme, et Bristol-Myers Squibb. (…)*

La conversion de la fibrillation auriculaire (FA) en rythme sinusal (RS) par une cardioversion pharmacologique ou électrique est indiquée chez de nombreux patients ayant une FA aiguë symptomatique. Une conversion précoce en RS améliore les symptômes, prévient des effets préjudiciables d'une FA prolongée, et évite l'hospitalisation. Une cardioversion électrique est efficace, mais nécessite une sédation ou une anesthésie, et les patients doivent être à jeun. Les antiarythmiques actuellement disponibles pour une cardioversion pharmacologique de la FA sont limités par leur action tardive, un métabolisme lent, et des effets indésirables proarythmiques, qui peuvent tous prolonger l'hospitalisation.
La nécessité d'avoir un médicament antiarythmique bien toléré et agissant rapidement a été reconnue. Le vernakalant est un nouvel antiarythmique qui a montré

Téléchargé sur prescrire.org le 31/01/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 45 : **Ne pas prendre des vessies pour des lanternes**

actions on ventricular tissue. (…)
Currently one of the most widely used agents for conversion is the class III antiarrhythmic amiodarone, despite not being approved for that use in most regions. This study was designed to demonstrate the superiority of vernakalant injection over amiodarone injection in the acute conversion of AF and to assess the safety of vernakalant compared with amiodarone in patients with recent-onset AF.

Methods
Study design. *This was a phase III, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled study performed in compliance with the guidelines for good clinical practice and the Declaration of Helsinki. (…)*
Selection of study participants. *Eligible patients were men and women between 18 and 85 years with symptomatic recent-onset AF (duration of 3 to 48 h) who were eligible for cardioversion, hemodynamically stable (systolic blood pressure > 100 but < 160 mm Hg and diastolic blood pressure < 95 mm Hg), and taking adequate anticoagulation therapy (if recommended (…)).*
Patients were excluded if they had an uncorrected QT interval > 440 ms; familial long QT syndrome; previous torsades de pointes (TdP), ventricular fibrillation, or sustained ventricular tachycardia (VT); symptomatic bradycardia, known sick sinus syndrome, or ventricular rate < 50 beats/min; or QRS interval > 140 ms. Patients with a pacemaker; atrial flutter (AFL); atrial thrombus; unstable congestive heart failure, New York Heart Association functional class IV heart failure, or heart failure requiring inotropes; myocardial infarction, acute coronary syndrome, or cardiac surgery within 30 days prior to enrollment; cerebrovascular accident within 3 months prior to enrollment; atrioventricular block; valvular stenosis, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy, or constrictive pericarditis; or end-stage disease states were also excluded from the study. Other exclusion criteria were previously failed electrical cardioversion, secondary causes of AF, uncorrected electrolyte imbalance, digoxin toxicity, contraindications to amiodarone, or previous exposure to vernakalant.

des effets préférentiels sur le tissu auriculaire, et qui a des actions limitées sur le tissu ventriculaire. (…)
Actuellement, un des agents les plus largement utilisés pour la conversion est l'amiodarone, un antiarythmique de classe III, bien que son utilisation n'ait pas été approuvée pour cet usage dans la plupart des pays. Cette étude a été conçue pour montrer la supériorité d'une injection de vernakalant sur l'amiodarone pour la conversion rapide de la FA, et pour évaluer le profil d'effets indésirables du vernakalant comparé à celui de l'amiodarone chez des patients avec une FA d'apparition récente.

Méthodes
Protocole de l'étude. *Cette étude de phase III, multicentrique, randomisée versus médicament actif, en double aveugle, double placebo, a été réalisée en suivant les recommandations de bonne pratique clinique et la Déclaration d'Helsinki. (…)*
Sélection des participants à l'étude. *Les patients sélectionnés pour une cardioversion étaient des hommes et des femmes âgés de 18 à 85 ans ayant une FA symptomatique récente (depuis 3 h à 48 h), éligibles pour une cardioversion, hémodynamiquement stables (pression systolique > 100 mm Hg et < 160 mm Hg ; pression diastolique < 95 mm Hg), et prenant un traitement anticoagulant approprié (si recommandé (…)).*
Les patients étaient exclus de l'étude s'ils avaient un intervalle QT non corrigé > 440 msec ; un syndrome familial du QT long ; un antécédent de torsades de pointes (TdP), de fibrillation ventriculaire, ou de tachycardie ventriculaire (TV) soutenue ; une bradycardie symptomatique, une maladie rythmique auriculaire, ou une fréquence ventriculaire < 50 battements/min ; ou un intervalle QRS > 140 msec. Étaient également exclus de l'étude, les patients ayant un pacemaker, un flutter auriculaire (FLA) ; un thrombus auriculaire ; une insuffisance cardiaque congestive non stabilisée, une insuffisance cardiaque de classe IV selon la classification fonctionnelle de la New York Heart Association, ou une insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope ; un infarctus du myocarde, un syndrome coronarien aigu, ou une chirurgie cardiaque dans les 30 jours précédant l'inclusion ; un accident vasculaire cérébral dans les 3 mois précédant l'inclusion ; un bloc auriculo-ventriculaire ; une sténose valvulaire, une cardiomyopathie obstructive hypertrophique, une cardiomyopathie restrictive, ou une péricardite constrictive ; ou une maladie en phase terminale. Les autres critères d'exclusion étaient l'échec d'une précédente cardioversion électrique, les FA d'origine secondaire, un déséquilibre électrolytique non corrigé, une intoxication par la digoxine, des contre-indications à l'amiodarone, ou une précédente exposition au vernakalant.

Téléchargé sur prescrire.org le 31/01/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 45 : **Ne pas prendre des vessies pour des lanternes**

Study interventions. *Patients randomized to vernakalant received a 10-min infusion of 3 mg/kg vernakalant in one infusion line, followed by a 15-min observation period and an additional 10-min infusion of 2 mg/kg vernakalant if still in AF. To maintain blinding, a 60-min infusion of placebo (5% dextrose in water) was administered in a second infusion line followed by a maintenance infusion of placebo for an additional 60 min. Patients randomized to amiodarone received a 60-min infusion of 5 mg/kg amiodarone in one infusion line, followed by a maintenance infusion of 50 mg amiodarone over an additional 60 min (equivalent to approximately 15 mg/kg over 24 h). To maintain blinding, these patients received a 10-min infusion of placebo (normal saline) in a second infusion line, followed by a 15-min observation period and a second 10-min infusion of placebo if still in AF.*
(…)

Efficacy and safety analyses. *The primary efficacy end point in this study was the proportion of patients with conversion of AF to SR within 90 min of first exposure to study drug and for a minimum duration of 1 min. All 12-lead electrocardiograms (ECGs) were adjudicated by a clinical events committee, blinded to treatment allocation. (…)*

Statistical analyses. *A sample size of 230 treated patients (n = 115 per group) was calculated to provide 90% power to detect a treatment effect of 20% (assuming an amiodarone conversion rate of 25%).*
(…) For all analyses, a significance level of 0.05 was used.

Results

Study population. *From April 2008 to November 2009, a total of 254 patients were enrolled at 66 sites in Australia, Canada, and Europe. The 2 treatment groups were well balanced in regards to demographic and baseline characteristics. Of all randomized patients, 232 (116 in each group) received at least 1 dose of study drug and were included in the efficacy and safety analyses.*

Efficacy. *Sixty of 116 (51.7%) vernakalant patients met the primary end point, compared with 6 of 116 (5.2%) amiodarone patients (p < 0.0001); relative risk 10.0 (95% confidence interval: 4.5 to 22.2).*
Conversion from AF to SR within the first 90 min post-dose was significantly faster in vernakalant patients compared with amiodarone patients (p < 0.0001).

Déroulement de l'étude. *Les patients randomisés ont reçu une perfusion de 3 mg/kg de vernakalant pendant 10 minutes dans une ligne de perfusion, suivie d'une période d'observation de 15 minutes, puis une injection supplémentaire de 2 mg/kg de vernakalant pendant 10 minutes, si le patient était encore en FA. Pour maintenir l'aveugle, une perfusion pendant 60 minutes d'un placebo (5 % de dextrose dans de l'eau) était administrée dans une seconde ligne de perfusion suivie par une perfusion d'entretien d'un placebo pendant 60 minutes supplémentaires. Les patients randomisés pour l'amiodarone ont reçu une perfusion de 5 mg/kg d'amiodarone en une perfusion de 60 minutes, suivie par une perfusion continue de 50 mg d'amiodarone au-delà des 60 minutes supplémentaires (l'équivalent d'environ 15 mg/kg en 24 h). Pour maintenir l'aveugle, ces patients ont reçu une perfusion d'un placebo (solution saline) pendant 10 minutes dans une seconde ligne de perfusion, suivie par une période d'observation de 15 minutes et une seconde perfusion de placebo pendant 10 minutes en cas de persistance de la FA.*
(…)
Analyses de l'efficacité et de la sécurité. *Le critère principal d'évaluation de cette étude était la proportion de patients avec une conversion de FA en RS, dans les 90 minutes suivant la première exposition à un médicament de l'étude, et pour une durée minimale de 1 minute. Tous les électrocardiogrammes (ECG) à 12 dérivations étaient jugés par un comité d'adjudication des évènements cliniques, ne connaissant pas le traitement alloué. (…)*
Analyses statistiques. *Il a été calculé qu'un échantillon de 230 patients traités (n = 115 par groupe) procurerait une puissance statistique de 90 % pour détecter un effet de traitement de 20 % (en supposant que le taux de conversion de l'amiodarone est de 25 %).*
(…). Pour toutes les analyses, un seuil de significativité de 0,05 a été utilisé.

Résultats

Population de l'étude. *D'avril 2008 à novembre 2009, un total de 254 patients a été recruté dans 66 sites, en Australie, au Canada et en Europe. Les 2 groupes du traitement étaient bien équilibrés en ce qui concerne les caractéristiques démographiques et d'inclusion. Parmi tous les patients randomisés, 232 (116 dans chaque groupe) ont reçu au moins 1 dose d'un médicament étudié et ont été inclus dans les analyses d'efficacité et de sécurité.*
Efficacité. *Le critère principal d'évaluation a été atteint par 60 des 116 patients du groupe vernakalant (51,7 %), versus 6 des 116 patients du groupe amiodarone (5,2 %) (p < 0.0001) ; risque relatif de 10 (intervalle de confiance à 95 % : 4,5 à 22,2).*
La conversion de FA en RS dans les 90 premières

Téléchargé sur prescrire.org le 31/01/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 45 : **Ne pas prendre des vessies pour des lanternes**

In the group of patients who responded to vernakalant (n = 60), the median time to conversion was 11.0 min. All patients enrolled in this study reported at least 1 AF symptom at screening. The most common presenting symptoms were palpitations, irregular pulse, rapid heart beat, fatigue, shortness of breath, dizziness, and chest tightness/pain. There were 62 of 116 (53.4%) vernakalant patients with no AF symptoms at 90 min, compared with 38 of 116 (32.8%) amiodarone patients (p = 0.0012); relative risk 1.63 (95% confidence interval: 1.20 to 2.23). (…)

Safety. *Table 2 outlines the incidence of treatment-emergent AEs* [adverse events]*, serious adverse events (SAEs), and discontinuations because of AEs within 24 h post-dose. There was 1 death in this study, due to chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and pulmonary embolism, which occurred 24 days after vernakalant administration. (…)*

Discussion

This study shows that vernakalant provides a safe and effective alternative to amiodarone for the acute conversion of recent-onset AF. Conversion with vernakalant was rapid and significantly more effective than amiodarone (52% vs. 5% within 90 min). Patients treated with vernakalant had significantly greater symptom relief at 90 min and a greater perceived feeling of well-being at 2 h.
The low conversion rate in the amiodarone group may be attributed to the characteristics of the AF population enrolled in this trial. A previous study in AF of ≤ 48 h with a similar dosing regimen suggested that a conversion rate of approximately 20% to 25% would be expected in the amiodarone group within 90 min post-infusion. However, the AVRO study population was older, with greater comorbidities (i.e., structural heart disease and hypertension), and had a longer duration of AF. In other studies, successful cardioversion with amiodarone took several hours and required infusions up to 24 h.
(…)

Study limitations. *A limitation of this study was the short follow-up period for efficacy (90 min) and the short infusion period (i.e., < 24 h) for amiodarone. The 90-min efficacy evaluation period was chosen because it is consistent with preceding phase III studies of vernakalant injection. A short observation period before*

minutes post-dose a été significativement plus rapide chez les patients du groupe vernakalant que chez les patients du groupe amiodarone (p < 0.0001).
Dans le groupe de patients qui ont répondu au vernakalant (n = 60), le délai moyen avant conversion était de 11 minutes.
Tous les patients de l'étude ont rapporté au moins un symptôme de FA à l'inclusion. Les symptômes les plus couramment exposés étaient des palpitations, un pouls irrégulier, un rythme cardiaque rapide, une fatigue, un manque de souffle, des sensations vertigineuses, une oppression/douleur thoracique. 62 des 116 patients du groupe vernakalant (53,4 %) n'avaient pas de symptômes de FA à 90 minutes, versus 38 des 116 patients du groupe amiodarone (32,8 %) (p = 0,0012) ; risque relatif 1,63 (intervalle de confiance à 95 % : 1,20 à 2,23). (…)
Sécurité. *Dans le Tableau 2 figure l'incidence des EI* [évènements indésirables] *apparus sous médicaments, les effets indésirables graves (EIG), et les arrêts pour EI dans les 24 heures post-médicament. Il y a eu 1 décès dans cette étude, dû à l'exacerbation d'une bronchopneumopathie chronique obstructive et à une embolie pulmonaire qui a eu lieu 24 jours après l'administration de vernakalant. (…)*

Discussion

Cette étude montre que le vernakalant procure une alternative sûre et efficace à l'amiodarone pour la conversion rapided'une FA d'installation récente. La conversion avec le vernakalant a été rapide et significativement plus efficace qu'avec l'amiodarone (52 % versus 5 % dans les 90 minutes). Les patients traités avec le vernakalant ont été significativement mieux soulagés des symptômes à 90 minutes, et ont eu une plus grande sensation de bien-être à 2 heures.
Le faible taux de conversion dans le groupe amiodarone peut être attribué aux caractéristiques de la population en FA incluse dans cet essai. Une précédente étude dans la FA ≤ 48 heures avec une posologie similaire a suggéré qu'un taux de conversion d'environ 20 % à 25 % serait attendu dans le groupe amiodarone dans les 90 minutes post-perfusion. Cependant, la population de l'étude AVRO était plus âgée, avec des comorbidités plus importantes (à savoir : anomalies de la structure cardiaque et hypertension), et avait une FA d'une durée plus longue. Dans d'autres études, une cardioversion réussie avec l'amiodarone a pris plusieurs heures et a nécessité des perfusions jusqu'à 24 h.
(…)

Limites de l'étude. *Une limite de cette étude était la courte période de suivi pour l'efficacité (90 minutes) et la courte période de perfusion (< 24 h) pour l'amiodarone. L'évaluation de l'efficacité à 90 minutes a été choisie car elle est cohérente avec les précédentes*

Téléchargé sur prescrire.org le 31/01/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

patients could proceed to electrical cardioversion was used because the aim of this study was to examine the advantages of vernakalant compared with current therapy. The choice of the dosing regimen for amiodarone was based on the United Kingdom Summary of Product Characteristics. Although amiodarone was not administered over 24 h, the dosing regimen used in this study produced the expected pharmacologic effects and was similar to that used in previous studies of amiodarone injection.

Conclusions

This study demonstrated that vernakalant infusion was superior to amiodarone infusion for the conversion of recent-onset AF, and the efficacy results were consistent with previous studies of intravenous vernakalant. (…) ».

1- Camm AJ et coll. "A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation" *J Am Coll Cardiol* 2011 ; **57** (3) : 313-323.

Table 2 : Summary of AEs Occurring Within 24 h Post-Dose

	0–2 h Post-Dose		2–24 h Post-Dose	
	Vernakalant (n = 116)	Amiodarone (n = 116)	Vernakalant (n = 116)	Amio darone (n = 116)
Any treatment-emergent AE*	32 (27.6)	10 (8.6)	21 (18.1)	15 (12.9)
Any related treatment-emergent AE	22 (19.0)	1 (0.9)	4 (3.4)‡	1 (0.9)‡
Common related treatment-emergentAEs†				
Dysgeusia	8 (6.9)	0	0	0
Sneezing	4 (3.4)	0	0	0
Cough	3 (2.6)	0	0	0
Any treatment-emergent SAE	3 (2.6)	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.9)
Any related treatment-emergent SAE	3 (2.6)	1 (0.9)	0	0
Discontinuations due to AEs	3 (2.6)	1 (0.9)	0	0

Values are patients, n (%). *Treatment-emergent AEs were defined as any AE that began or worsened following the start of study drug infusion.†Common related treatment-emergent AEs were those that occurred in > 2 patients in the study. ‡Related treatment-emergent AEs occurring within 2 to 24 h post-dose included bradycardia, supraventricular tachycardia, prolonged electrocardiogram QT, and decreased heart rate in the vernakalant group, and increased blood bilirubin in the amiodarone group.

AE = adverse event; SAE = serious adverse event.

études de phase III d'injection de vernakalant. Une période d'observation courte, avant que les patients ne puissent procéder à une cardioversion électrique, a été utilisée car l'objectif de cette étude était d'examiner les avantages de vernakalant versus le traitement actuel. Le choix de la posologie de l'amiodarone repose sur le Résumé des caractéristiques du produit [RCP] *du Royaume-Uni. Bien que l'amiodarone n'ait pas été administrée au-delà de 24 heures, la posologie utilisée dans cette étude a produit les effets pharmacologiques attendus et était similaire à celle utilisée dans les précédentes études sur l'injection d'amiodarone.*

Conclusions

Cette étude a démontré que la perfusion de vernakalant est supérieure à la perfusion d'amiodarone pour la conversion d'une FA d'installation récente, et les résultats d'efficacité sont concordants avec les études précédentes du vernakalant en injection intraveineuse. (…) ».

Traduction ©Prescrire

Tableau 2 : Résumé des EI survenant dans les 24 premières heures post-traitement

	0–2 h post-traitement		2–24 h post-traitement	
	verna-kalant (n = 116)	amio-darone (n = 116)	verna-kalant (n = 116)	amio darone (n = 116)
Ensemble des EI sous traitement *	32 (27,6)	10 (8,6)	21 (18,1)	15 (12,9)
Ensemble des EI liés au traitement	22 (19,0)	1 (0,9)	4 (3,4)‡	1 (0,9)‡
EI communs liés au traitement†				
Dysgueusies	8 (6,9)	0	0	0
Éternuements	4 (3,4)	0	0	0
Toux	3 (2,6)	0	0	0
Ensemble des EIG sous traitement	3 (2,6)	1 (0,9)	2 (1,7)	1 (0,9)
Ensemble des EIG liés au traitement	3 (2,6)	1 (0,9)	0	0
Arrêts dus aux EI	3 (2,6)	1 (0,9)	0	0

Les effectifs sont ceux des patients, n (%). *Les EI sous traitements ont été définis comme tout EI survenu ou s'aggravant après le début de la perfusion d'un médicament étudié. †Les EI communs liés au traitement sont ceux qui sont survenus chez > 2 patients durant l'étude. ‡Les EI liés au traitement survenant dans les 2 à 24 h post-traitement ont inclus bradycardie, tachycardie supraventriculaire, allongement du QT à l'électrocardiogramme et ralentissement du rythme cardiaque dans le groupe vernakalant, et augmentation de la bilirubine sanguine dans le groupe amiodarone.

EI = événement indésirable ; EIG = événement indésirable grave.

Téléchargé sur prescrire.org le 31/01/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Questions

Question n° 1

Quel est l'objectif principal de cet essai ?

Question n° 2

D'après les auteurs, qu'est-ce qui justifie le choix de l'*amiodarone* en tant que médicament de comparaison ?

Question n° 3

Le *vernakalant* a-t-il rétabli plus souvent le rythme sinusal que l'*amiodarone* ?

Question n° 4

Les patients inclus dans l'essai vous semblent-ils représentatifs de ceux habituellement pris en charge pour une fibrillation auriculaire ?

Question n° 5

Quel est le promoteur de l'essai ? Qui est l'auteur principal de cette publication ? Quels sont ses liens d'intérêt avec le promoteur de l'essai ?

Question n° 6

Cet essai vous incite-t-il à remplacer l'*amiodarone* par le *vernakalant* pour rétablir le rythme sinusal chez les patients ayant une fibrillation auriculaire récente et gênante ?

Téléchargé sur prescrire.org le 31/01/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

Proposition de réponse. L'objectif principal de cet essai est de montrer que chez des patients ayant une fibrillation auriculaire symptomatique apparue depuis plus de 3 h mais moins de 48 h, le *vernakalant* rétablit plus souvent que l'*amiodarone* le rythme sinusal, durant au moins 1 minute dans un délai de 90 minutes après le début du traitement.

Commentaires de la Rédaction. Le critère principal d'évaluation de cet essai est un critère intermédiaire mesuré à très court terme (90 minutes après le début du traitement) durant une période très brève (1 minute). Il n'est pas pertinent cliniquement. La fibrillation auriculaire est une affection qui est au fil des mois à l'origine de décès, d'accidents vasculaires cérébraux, d'aggravations d'une insuffisance cardiaque, de gênes fonctionnelles, d'hospitalisations, etc. Du point de vue des patients, il aurait été bien plus pertinent de choisir un critère principal d'évaluation ayant trait à une de ces complications. Si l'objectif est de montrer que, par rapport aux traitements existants, un traitement d'action plus rapide apporte un bénéfice tangible pour les patients, il aurait mieux fallu choisir un critère ayant trait à la mortalité ou la morbidité mesurée durant la première semaine suivant l'apparition de la fibrillation auriculaire, voire la proportion de patients chez qui on a obtenu à 48 heures un rythme sinusal stable sans avoir eu recours à un choc électrique externe.
La conception de cet essai est telle qu'en fait il s'agit d'une étude de pharmacologie clinique plutôt qu'un essai thérapeutique utile aux patients et aux soignants.

Question n° 2

Proposition de réponse. Les auteurs justifient le choix de l'*amiodarone* comme médicament de comparaison par le fait qu'il s'agit de l'antiarythmique le plus souvent utilisé dans cette situation.

Question n° 3

Proposition de réponse. Le *vernakalant* a rétabli plus souvent le rythme sinusal que l'*amiodarone* : 51,7 % des patients du groupe *vernakalant* ont eu un rythme sinusal durant au moins 1 minute dans les 90 minutes suivant le début du traitement, versus 5,2 % dans le groupe *amiodarone* ($p < 0,0001$).

Commentaires de la Rédaction sur les réponses 2 et 3. Outre le choix du critère de jugement, le choix du comparateur est un élément crucial à analyser lors de la lecture critique d'un essai clinique. Cet essai a été réalisé à la demande de l'Agence européenne du médicament, qui a exigé un essai comparatif versus médicament actif (lire n° 339 p. 16 de *Prescrire*). Le choix de l'*amiodarone* comme comparateur paraît à première vue être un bon choix. L'*amiodarone* est en effet le médicament de référence pour rétablir le rythme sinusal en cas de fibrillation auriculaire récente. Mais, comme cela est précisé dans le paragraphe "discussion", son action est lente à se manifester. Si l'on pensait que la rapidité d'action est importante

Téléchargé sur prescrire.org le 31/01/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

dans cette situation, il aurait mieux valu choisir le *flécaïnide* comme comparateur, car cet antiarythmique a une action plus rapide dans cette situation. La combinaison d'un critère intermédiaire d'évaluation à court terme et du choix de l'*amiodarone* comme comparateur favorise le *vernakalant*. Les investigateurs ont pu ainsi démontrer sans risque « *que la perfusion de vernakalant est supérieure à la perfusion d'amiodarone* » sur ce critère non pertinent pour les patients et répondre ainsi à la demande de l'Agence européenne du médicament, qui n'est pas très exigeante.

Question n° 4

Proposition de réponse. Les patients inclus dans l'essai ne semblent pas représentatifs de ceux habituellement pris en charge pour une fibrillation auriculaire, car de nombreux critères d'exclusion ont conduit à n'inclure que des patients très sélectionnés (lire à ce sujet le deuxième paragraphe concernant la sélection des participants à l'étude).

Commentaires de la Rédaction. Avant d'extrapoler les résultats d'un essai à sa propre pratique, il convient de vérifier que les patients inclus sont représentatifs des patients que l'on rencontre habituellement. Dans cet essai, la sélection des patients relativement indemnes d'autres affections, notamment cardiaques, tend à augmenter l'efficacité des médicaments et à sous-estimer le poids des effets indésirables. D'après le tableau 2, à court terme, les effets indésirables ont néanmoins été beaucoup plus fréquents sous *vernakalant*, y compris ceux jugés graves, dont un décès.

Question n° 5

Proposition de réponse. Le promoteur de l'essai est la firme Cardiome Pharma. L'auteur principal est le Dr Camm. Il a été un consultant rémunéré de la firme qui a promu l'essai.

Commentaires de la Rédaction. En théorie, les auteurs qui signent une publication dite primaire (c'est-à-dire un compte rendu d'étude) doivent remplir les trois conditions suivantes :
– avoir joué un rôle substantiel dans la conception du projet, l'acquisition ou l'analyse et l'interprétation des données ;
– avoir participé à la rédaction de l'article ;
– approuver la version finale publiée.
L'auteur dit "principal" est l'auteur qui signe en premier un article. Cette place est théoriquement dévolue à l'investigateur qui a fait la plus grande partie du travail de conception et de réalisation de l'étude. Être le premier signataire de publications est notamment important pour l'avancement dans une carrière universitaire. La dernière place de la liste des signataires est habituellement considérée comme une place honorifique, souvent attribuée au responsable ou animateur de l'équipe.
En pratique, il arrive que le signataire d'un article n'ait participé que très peu, voire pas du tout, à l'investigation ou à la rédaction. Des rédacteurs "fantômes" rémunérés par la firme, rédigent parfois en entier le compte rendu d'un essai, qui est ensuite signé par une "sommité" qui n'a pas ou a peu participé à l'étude.
Pour éviter cela, certains journaux scientifiques font préciser en quelques lignes en quoi a consisté la contribution de chacun des co-auteurs.

Téléchargé sur prescrire.org le 31/01/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 45 : **Ne pas prendre des vessies pour des lanternes**

Question n° 6

Proposition de réponse. Cet essai n'incite pas à remplacer l'*amiodarone* par le *vernakalant* pour rétablir le rythme sinusal chez les patients ayant une fibrillation auriculaire récente et gênante pour plusieurs raisons. Il s'agit d'un essai unique, qui n'a pas été reproduit ; il est biaisé en faveur du *vernakalant* ; le critère principal d'évaluation n'est pas cliniquement pertinent ; les patients inclus ne semblent pas représentatifs de ceux habituellement pris en charge ; le profil d'effets indésirables à court terme du *vernakalant* est moins favorable que celui de l'*amiodarone*.

Commentaires de la Rédaction. Cet essai est en fait une étude de pharmacologie clinique conçue uniquement pour confirmer que le *vernakalant* agit plus rapidement que l'*amiodarone*. Il ne s'agit pas d'un essai clinique utile aux patients et aux soignants pour orienter leur choix. Tant que les agences du médicament confondront ainsi les vessies et les lanternes et se contenteront d'une évaluation versus médicament actif d'aussi piètre qualité, elles ne travailleront pas dans l'intérêt premier des patients.

Pour aller plus loin

- Prescrire Rédaction "Recherche clinique : pour quels besoins" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (314) : 935.
- 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 "Stratégies de promotion des firmes : l'exemple de Neurontin°" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (284) : 464-466.
- Prescrire Rédaction "Publications médicales : qui sont les vrais auteurs ?" *Rev Prescrire* 1999 ; **19** (195) : 385-386.

©Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 12,3,4,8,13,14,17,18.

Téléchargé sur prescrire.org le 31/01/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement