

**Bibliothèque  
et Archives  
nationales**

**Québec**



Le présent fichier est une publication en ligne reçue en dépôt légal, convertie en format PDF et archivée par Bibliothèque et Archives nationales du Québec. L'information contenue dans le fichier peut donc être périmée et certains liens externes peuvent être inactifs.

Version visionnée sur le site Internet d'origine le 15 août 2017.

Section du dépôt légal

## Statine en prévention primaire : est-ce requis pour tous ?

Audrey Vachon<sup>1,2</sup>, B.Pharm., M.Sc., Paul Poirier<sup>3,4</sup>, MD, Ph.D., FRCPC, FCCS, FACC, FAHA

<sup>1</sup>Pharmacienne, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Professeure de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Cardiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Professeur titulaire, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 28 avril 2017; Accepté après révision le 3 mai 2017

Les lignes directrices canadiennes recommandent les statines en première intention tant en traitement préventif primaire que secondaire<sup>1</sup>. Les avantages de ces hypolipémiants en prévention secondaire ne font aucun doute, puisqu'ils entraînent une réduction des événements cardiovasculaires et coronariens respectivement d'environ 20 % et 25 % à chaque diminution de 1 mmol/L du cholestérol LDL<sup>2</sup>. D'autre part, en prévention primaire, les données probantes sont moins spectaculaires en raison du risque absolu d'événements qui est substantiellement plus faible dans cette population. En dépit de ce fait, il n'en demeure pas moins que plus de la moitié des événements vasculaires surviennent chez des patients sans antécédent de maladie cardiovasculaire et qu'il est nécessaire d'aborder ce problème<sup>3</sup>.

Parmi les objectifs de l'étude HOPE-3, dont le résumé et la critique sont présentés dans le présent numéro, se trouvait justement celui d'évaluer les effets cliniques de l'administration systématique d'une dose fixe modérée de rosuvastatine comparativement au placebo à des sujets présentant un risque cardiovasculaire modéré, et ce, peu importe leur niveau de base de cholestérol LDL<sup>4</sup>. Les résultats obtenus vont dans le même sens que ceux qu'ont révélés plusieurs autres études en prévention primaire et n'ont rien de surprenant. En effet, 10 mg par jour de rosuvastatine administrée durant une médiane de 5,6 ans a réduit le cholestérol LDL de 0,9 mmol/L en moyenne et la survenue du premier co-objectif primaire (un objectif combiné de la mortalité cardiovasculaire, des infarctus non fatals et des accidents vasculaires cérébraux [AVC] non fatals) de 24 %, ce qui représente une diminution du risque absolu de 1,1 %, donc un nombre nécessaire à traiter (NNT) de 91<sup>5</sup>. Il est important de lire ces résultats en gardant à l'esprit le fait que seuls les patients qui étaient très fidèles au traitement ( $\geq 80$  %) et qui toléraient bien la médication lors de la phase initiale ouverte de quatre semaines avaient été inclus et répartis aléatoirement. De plus, sur le plan du suivi, seulement 10 à 20 % des sujets avaient bénéficié d'un bilan lipidique de contrôle après un an, trois ans puis à la fin de l'étude, ce qui fait qu'il est impossible de conclure hors de tout doute que tous les patients prenaient adéquatement leur médication. Rappelons qu'une étude ontarienne publiée en 2002 a mentionné qu'en prévention primaire, seulement 25,4 % des patients prenaient encore leur statine après deux

ans<sup>6</sup>. Finalement, les sujets randomisés dans l'étude HOPE-3 étaient âgés de  $65,7 \pm 6,4$  ans en moyenne, ce qui implique que les résultats obtenus ne peuvent être généralisés à nos patients âgés de plus de 75 ans qui sont, de toute façon, habituellement très peu représentés dans les études de prévention primaire. Par ailleurs, l'outil d'estimation du risque de Framingham n'a pas été validé pour les personnes dont l'âge est égal ou supérieur à 75 ans, ce qui fait que son utilisation n'est pas recommandée<sup>1</sup>.

Lorsqu'on regarde attentivement les chiffres d'HOPE-3 en valeur absolue, on observe qu'il y a eu 154 (2,4 %) vs 171 (2,7 %) décès cardiovasculaires (rapport de risque 0,89; IC 95 % 0,72–1,11), 45 (0,7 %) vs 69 (1,1 %) infarctus du myocarde (rapport de risque 0,65; IC 95 % 0,44–0,94) et 70 (1,1 %) vs 99 (1,6 %) AVC (rapport de risque 0,70 ; IC 95 % 0,52–0,95)<sup>4</sup>. Ceci se traduit par une diminution statistiquement significative des infarctus du myocarde de l'ordre de 0,4 % (NNT de 250) et de 0,5 % (NNT de 200) pour les AVC. Finalement, tous les participants recevaient des conseils individualisés sur les habitudes de vie selon les besoins de chacun. En réalité, peu de cliniciens ou d'infirmières ont reçu une formation adéquate et suffisante pour donner des conseils judicieux sur la pratique de l'activité physique et sur les différentes options alimentaires et leurs bienfaits cardiovasculaires. Bien entendu, tout ceci demande du temps et une certaine compétence. Dans cette ère où l'on encourage la participation des patients et la prise de décision partagée, il y a lieu de se remettre en question et de se demander si toutes les options thérapeutiques sont bien présentées à nos patients, afin qu'ils puissent prendre une décision éclairée, ce qui devrait ultimement optimiser la fidélité au traitement qu'ils choisissent et, par conséquent, son efficacité.

Alors que les options pharmacologiques sont souvent celles qui sont présentées d'emblée, il semble pertinent de rappeler que des interventions non pharmacologiques, comme la pratique régulière d'activité physique, sont associées à une réduction substantielle d'événements cardiovasculaires. Prenons l'exemple de la méta-analyse de Sofi et collaborateurs, qui a évalué les données de 22 études de cohortes prospectives regroupant plus de 500 000 personnes suivies sur une période allant de 4 à 25 ans<sup>7</sup>. Les résultats ont démontré que la pratique d'activités physiques de niveau modéré ou

élevé permet de réduire significativement les événements coronariens, respectivement de 11 et 22 %, comparativement au groupe témoin qui était sédentaire ou peu actif. Cet effet « dose-dépendant » de l'exercice physique a aussi été observé dans la méta-analyse réalisée par Hamer et Chida, qui a étudié la marche comme intervention thérapeutique en prévention primaire de maladies cardiovasculaires<sup>8</sup>. En effet, les investigateurs ont observé que le groupe qui marchait de façon plus intense (plus de cinq heures, ou plus de 17 km par semaine) a obtenu une réduction des événements cardiovasculaires et de la mortalité toutes causes confondues respectivement de 31 % et de 32 %. En comparaison, le groupe qui marchait moins (environ trois heures ou 9,8 km par semaine), est parvenu respectivement à des réductions de 16 % et de 20 % des événements cardiovasculaires et de la mortalité toute cause. Toutes ces données mettent en lumière l'importance d'accorder de l'attention à ces interventions non pharmacologiques très payantes d'un point de vue clinique, comme l'ont fait les plus récentes lignes directrices canadiennes dans le matériel supplémentaire accompagnant le manuscrit.

En somme, la prévention primaire de la maladie cardiovasculaire doit continuer de faire l'objet d'études afin que nous puissions sélectionner les interventions les plus efficaces pour nos patients. Les statines font partie de ces options thérapeutiques, mais devraient-elles être proposées systématiquement à tous les patients considérés à risque modéré ? La différence de 69 cas (235 *vs* 304, rosuvastatine *vs* placebo) pour le premier co-objectif primaire vaut-elle vraiment le coût sociétal de traiter d'emblée avec une approche pharmacologique ou bien le temps est-il venu de responsabiliser les gens au sujet de leur santé ? Certains diront que si on appliquait les chiffres de HOPE-3 à la population mondiale, on ferait l'économie

de bien des événements cardiovasculaires. Encore faut-il que les patients puissent se permettre une telle approche dans leurs systèmes de santé respectifs<sup>9</sup>. Il est plus que jamais primordial de mettre l'accent sur l'importance d'adopter de bonnes habitudes de vie, comme l'activité physique et une saine alimentation. Les bienfaits sur le plan cardiovasculaire sont indéniables, sans compter les avantages « collatéraux » sur la santé mentale, la prévention du syndrome métabolique ou du diabète pour ne nommer que ceux-là. Maintenant, il n'en tient qu'à nous d'en faire la promotion et la valorisation auprès de nos patients et de leur démontrer qu'une grande partie de la solution est en eux !

## Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par l'auteur.

## Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Audrey Vachon est membre du comité consultatif sur les statines et a participé à la rédaction de l'ordonnance collective nationale sur les statines pour l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Paul Poirier est membre du comité consultatif sur les statines de l'INESSS et membre expert sur les lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie sur la dyslipidémie. Il est également conférencier, consultant ou expert pour diverses compagnies pharmaceutiques (Abbott Vascular, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Meyers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Merck, NovoNordisk, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Valeant).

## Références

1. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M et coll. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the Adult. *Can J Cardiol* 2016;32:1263-82.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N et coll. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
3. Kerr AJ, Broad J, Wells S, Riddell T, Jackson R. Should the first priority in cardiovascular risk management be those with prior cardiovascular disease? *Heart* 2009;95:125-9.
4. Boivin E, Bouchard M, Germain M, Thériault J. Étude HOPE-3 : Y a-t-il un bénéfice à débiter une médication hypolipémiante et antihypertensive en prévention primaire? *Pharmactuel* 2017;50:84-91.
5. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L et coll. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021-31.
6. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndrome. *JAMA* 2002;288:462-7.
7. Sofi F, Capalbo A, Cesari F, Abbate R, Gensini GF. Physical activities during leisure time and primary prevention of coronary heart disease: an update meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:247-57.
8. Hamer M, Chida Y. Walking and primary prevention: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Sports Med* 2008;42:238-43.
9. Khatib R, McKee M, Chow C, Rangarajan S, Teo K, Wei L et coll. Availability and affordability of cardiovascular disease medicines and their effect on use in high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study data. *Lancet* 2016;387:61-9.

## Mise en garde relative à un dispositif utilisé pour l'administration intranasale de médicaments

Lucie Painchart<sup>1,2</sup>, Apolline Adé<sup>1,3</sup>, Éline Pelletier<sup>4</sup>, B.Pharm., M.Sc., Denis Lebel<sup>5</sup>, B.Pharm., M.Sc., FCSHP, Jean-François Bussièrès<sup>6,7</sup>, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP

<sup>1</sup>Assistante de recherche, Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Candidate au doctorat en pharmacie, Université Lille 2, France;

<sup>3</sup>Candidate au doctorat en pharmacie, Université Paris Descartes, France;

<sup>4</sup>Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

<sup>5</sup>Pharmacien, Adjoint aux soins pharmaceutiques, à l'enseignement et la recherche, Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

<sup>6</sup>Pharmacien, Chef du département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

<sup>7</sup>Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 12 janvier 2017; Accepté après révision le 27 février 2017

Il existe sur le marché canadien plusieurs médicaments conditionnés dans un dispositif permettant une administration intranasale, tant pour un effet topique que systémique (par exemple triptan utilisé pour le traitement des migraines, corticostéroïdes pour le traitement de l'asthme, desmopressine pour le diabète insipide, virus de l'influenza de type A pour le traitement du H1N1)<sup>1</sup>. De plus, le clinicien désirant administrer un médicament par voie intranasale, qui ne comporte pas de dispositif spécifique, peut recourir à un dispositif d'atomisation pour muqueuse intranasale (MAD Nasal<sup>MD</sup>) commercialisé au Canada par Teleflex<sup>2</sup>. À notre connaissance, il s'agit du seul dispositif de ce type disponible au Canada actuellement. De façon générale, la réglementation entourant la mise en marché des instruments de ce type est moins exigeante que celle des médicaments, même si ces instruments sont destinés à l'administration médicamenteuse.

Au Canada, en vertu du Règlement sur les instruments découlant de la Loi sur les aliments et drogues, il existe quatre classes d'instruments, de I à IV, par ordre croissant d'exigences réglementaires associées aux risques d'utilisation<sup>3</sup>. Le MAD Nasal<sup>MD</sup> est un instrument de classe I, c'est-à-dire un instrument médical effractif « destiné à entrer en contact avec la surface de l'œil ou à pénétrer dans le corps, soit par un de ses orifices soit à travers sa surface » et il fait également partie des instruments « destinés à être placés dans les cavités buccales ou nasales jusqu'au pharynx ou dans le canal auditif jusqu'au tympan »<sup>3</sup>. Les instruments médicaux de classe I n'ont pas besoin d'être homologués par Santé Canada pour être mis en vente. Il est toutefois spécifié dans la rubrique Sécurité des matériels médicaux vendus au Canada que « ces produits sont surveillés dans le cadre du système d'agrément des établissements »<sup>4</sup>.

Le 12 novembre 2016, Santé Canada a publié un avis de mise en garde pour différents modèles et lots de MAD

Nasal<sup>MD</sup><sup>5</sup>. L'avis précise que les dispositifs MAD Nasal<sup>MD</sup> « peuvent ne pas transmettre le médicament complètement atomisé (fin) en vaporisateur. Cela veut dire que les patients peuvent ne pas recevoir la dose complète, ce qui réduirait l'efficacité du médicament »<sup>5</sup>.

Au sein de notre établissement, seul le MAD-300<sup>MD</sup> sans seringue préalablement montée est actuellement utilisé à raison d'environ 1800 unités par année. Le service des approvisionnements achète périodiquement cet instrument, et les unités de soins et cliniques externes sont réapprovisionnées par le système de double casier. Ce mode de réapprovisionnement est un système de gestion « en plein-vide » : les fournitures sont stockées et divisées en deux emplacements. L'utilisateur prend les produits dans le premier emplacement; quand l'emplacement est vide, l'utilisateur déclenche une commande et prélève les produits dans le deuxième emplacement. Le dispositif est utilisé pour l'administration intranasale de midazolam, de fentanyl et de dexmédétomidine. Des feuilles d'ordonnances des trois médicaments sont disponibles, elles sont pré-rédigées et approuvées par le chef du département de pharmacie. L'équipe de la gestion des risques est responsable de surveiller et de diffuser les avis de mises en garde de Santé Canada qui touchent les instruments et les fournitures de soins tandis que le département de pharmacie assure le même suivi pour les médicaments.

La publication de cet avis soulève plusieurs questions de la part de notre équipe à l'échelle du réseau de la santé : dans quelle mesure les établissements ont-ils recours à ce type d'instrument pour l'administration de médicaments? Dans quelle mesure cet avis de mise en garde est-il connu du personnel soignant du réseau de la santé utilisant le MAD Nasal<sup>MD</sup>? Une conduite spécifique a-t-elle été mise en place à la suite de la parution de cet avis au sein des établissements de santé? Existe-t-il un arrimage entre la personne désignée

pour assurer la sélection et l'évaluation des instruments médicaux et fournitures de soins et les personnes employées à la gestion du médicament ainsi que les membres du comité de pharmacologie des établissements de santé au Canada? Les pharmaciens hospitaliers connaissent-ils le cadre juridique entourant les instruments médicaux, les classes et les exigences? L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité des instruments médicaux servant à administrer des médicaments fait-elle partie du processus en vue d'une approbation de leur utilisation dans les établissements de santé québécois?

Au CHU Sainte-Justine, nous avons procédé au retrait des lots ciblés du dispositif. Nous nous sommes également assurés d'aviser les cliniciens pratiquant l'administration intranasale de médicaments par l'envoi d'un document rédigé par le comité de pharmacologie, rappelant les conditions d'utilisation du dispositif. L'instauration d'une collaboration du comité de pharmacologie avec le comité de sédation pour établir un protocole de soins visant la prise en charge et la surveillance des patients recevant des médicaments à action sédative par la voie intranasale est également en cours.

Nous pensons que la publication de cet avis de mise en garde est un bon exemple de réflexion sur l'amélioration de l'arrimage entre l'évaluation des médicaments, largement

balisée par le chef du département de pharmacie et les travaux du comité de pharmacologie, et la gestion des instruments médicaux et fournitures de soins au sein des établissements de santé. Le Règlement sur l'organisation et l'administration des établissements de santé ne propose aucun encadrement formel entourant la sélection et le suivi des instruments médicaux et fournitures de soins, et ce processus varie grandement d'un établissement à l'autre. Cet exemple peut constituer un jalon visant à encourager cet arrimage à l'échelle du Québec, y compris la révision du cadre réglementaire, afin d'éviter que l'encadrement de l'évaluation et du suivi des dispositifs médicaux varie trop d'un établissement de santé à l'autre.

## Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

## Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

---

## Références

1. Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques. [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-fra.php> (site visité le 21 décembre 2016).
2. Teleflex. LMA MAD NasalMD, intranasal mucosal atomization device. [en ligne] [http://www.teleflex.com/en/usa/productAreas/ems/documents/EMS\\_LMA\\_MADNasal\\_DS\\_2013-2162.pdf](http://www.teleflex.com/en/usa/productAreas/ems/documents/EMS_LMA_MADNasal_DS_2013-2162.pdf) (site visité le 21 décembre 2016).
3. Gouvernement du Canada. Règlement sur les instruments médicaux (DORS/98-282). [en ligne] <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/dors-98-282/index.html> (site visité le 21 décembre 2016).
4. Santé Canada. Sécurité des matériels médicaux vendus au Canada. [en ligne] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/activit/fs-fi/meddevfs\\_matmedfd-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/activit/fs-fi/meddevfs_matmedfd-fra.php) (site visité le 21 décembre 2016).
5. Canadiens en santé. Rappels et avis. Dispositifs de type seringue de vaporisation nasale de Teleflex rappelés; peuvent ne pas livrer la pleine dose de médicament [en ligne] <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2016/61008a-fra.php> (site visité le 21 décembre 2016).

# Ibrutinib en première ligne de traitement de la leucémie lymphoïde chronique pour les patients âgés : étude RESONATE-2

Anne Beaudry<sup>1,2,3</sup>, Pharm.D., M.Sc., Romy Laperrière<sup>1,2,4</sup>, Pharm.D., M.Sc.,  
Marie-Philippe Pellerin<sup>1,2,5</sup>, Pharm.D., M.Sc., Louis-Philippe Grenier<sup>6,7</sup>, B.Pharm., M.Sc.

<sup>1</sup>Candidate au programme de maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval, pavillon Hôtel-Dieu de Québec, Québec (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux du Bas-Saint-Laurent, site Hôpital régional de Rimouski, Rimouski (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Est, site Hôpital Pierre-Boucher, Longueuil (Québec) Canada;

<sup>5</sup>Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, site Hôpital de La Malbaie, La Malbaie (Québec) Canada;

<sup>6</sup>Pharmacien, Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval, pavillon Hôtel-Dieu de Québec, Québec (Québec) Canada;

<sup>7</sup>Professeur de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 21 septembre 2016; Accepté après révision par les pairs le 11 novembre 2016

**Titre de l'article :** *Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia*. N Engl J Med 2015;373:2425-37<sup>1</sup>.

**Auteurs :** Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P et coll. pour le groupe d'étude RESONATE-2.

**Commanditaires :** Cette étude a été financée par Pharmacyclics, LLC, qui a participé à la conception de l'étude, à la compilation des données, à la rédaction de l'article et au financement du soutien éditorial.

**Cadre de l'étude :** La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la leucémie la plus fréquemment diagnostiquée chez les adultes occidentaux<sup>2</sup>. Elle atteint généralement les gens âgés, dont l'âge médian au diagnostic est de 70 ans<sup>2</sup>. Le traitement de première intention recommandé par le National Cancer Care Network est une association de fludarabine, de cyclophosphamide et de rituximab (FCR) pour les patients jeunes et sans comorbidités<sup>3,4</sup>. Cette combinaison étant toutefois associée à des toxicités hématologiques et infectieuses importantes, une monothérapie à base de chlorambucil a longtemps été préférée pour le traitement des patients âgés<sup>5</sup>. Récemment, l'association du chlorambucil avec certains anticorps anti-CD20 (rituximab, obinutuzumab, ofatumumab) a démontré des avantages importants sur la survie sans progression de la maladie pour les patients âgés et porteurs de comorbidités significatives qui ne sont pas admissibles au traitement FCR<sup>6,7</sup>. Ces combinaisons sont donc désormais recommandées en première intention de traitement pour la population âgée, alors que l'utilisation du chlorambucil en monothérapie ne figure plus parmi les standards de traitement<sup>3</sup>.

L'ibrutinib est un inhibiteur du récepteur de l'antigène des lymphocytes B (BCR, *B cell receptor*). Il inhibe l'activité de la tyrosine kinase de Bruton dans les voies de signalisation du BCR, ce qui limite l'activation, la prolifération, la survie et l'écotaxie des lymphocytes B malins<sup>8-10</sup>. L'étude RESONATE a comparé l'ibrutinib à l'ofatumumab seul pour la LLC réfractaire ou récidivante et a démontré une réduction de 78 % du risque de décès ou de progression après un suivi médian de 9,4 mois<sup>11</sup>. La médiane de survie sans progression était de 8,1 mois dans le groupe ofatumumab et n'a pas été atteinte dans le groupe ibrutinib. Dans la sous-population des porteurs d'une délétion 17p, un facteur de mauvais pronostic, la médiane de survie sans progression était de 5,8 mois dans le groupe ofatumumab et n'a pas été atteinte dans le groupe ibrutinib. Cette étude a ainsi permis de positionner l'ibrutinib comme traitement de première intention pour les porteurs d'une délétion 17p ainsi que comme traitement de choix de la LLC réfractaire ou récidivante.

**Protocole de recherche :** RESONATE-2 est une étude clinique multicentrique de supériorité de phase III à répartition aléatoire et ouverte comparant l'ibrutinib au chlorambucil en première intention de traitement pour des patients âgés atteints d'une LLC ou d'un lymphome à petits lymphocytes (LPL).

**Patients :** À partir de 2013, 269 patients ont été recrutés dans 16 pays, majoritairement aux États-Unis. Les patients inclus devaient être âgés d'au moins 65 ans, être atteints d'une LLC ou d'un LPL nécessitant une thérapie selon les critères de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Lymphoma (iwCCL) et ne pas avoir reçu de traitement antérieur<sup>12</sup>. Les patients âgés entre 65 et 70 ans ne devaient pas être admissibles au traitement FCR. Les autres critères d'inclusion étaient les suivants : un statut de performance selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) entre 0 et 2, un pronostic vital supérieur à quatre mois, un décompte plaquettaire  $\geq 50 \times 10^9/L$ , un décompte absolu de neutrophiles  $\geq 1,0 \times 10^9/L$ , une fonction hépatique et rénale adéquate (aspartate aminotransférase (AST) et alanine aminotransférase (ALT)  $< 2,5$  fois la limite supérieure normale; bilirubine totale  $< 1,5$  fois la limite supérieure normale; clairance de la créatinine

Pour toute correspondance : Anne Beaudry, Centre intégré de santé et de services sociaux du Bas-Saint-Laurent, site Hôpital régional de Rimouski, 150, avenue Rouleau, Rimouski (Québec) G5L 5T1, CANADA; Téléphone : 418 724-3000; Télécopieur : 418 724-8646; Courriel : beaudry.anne.1@gmail.com

> 30 ml/min (selon Cockcroft-Gault) et l'atteinte d'au moins un ganglion lymphatique. Les principaux critères d'exclusion étaient la présence d'une délétion 17p, une chirurgie majeure récente (moins d'un mois) et la prise de warfarine ou d'un inhibiteur puissant du CYP3A4/5.

**Interventions :** Les sujets ont été répartis aléatoirement selon un ratio 1:1 entre l'ibrutinib et le chlorambucil. L'ibrutinib était administré à une dose de 420 mg une fois par jour jusqu'à l'apparition de toxicités inacceptables ou jusqu'à progression de la maladie. Le chlorambucil était administré à une dose de 0,5 mg/kg aux jours 1 et 15 d'un cycle de 28 jours, avec titration jusqu'à 0,8 mg/kg si la tolérance était satisfaisante. Le traitement était poursuivi pendant un maximum de 12 cycles ou jusqu'à l'apparition de toxicités inacceptables, la progression de la maladie ou la détermination d'une absence de réponse par l'investigateur. En présence d'une maladie progressive, les patients étaient inclus dans une étude de suivi distincte de RESONATE-2.

L'étude devait se poursuivre durant un minimum de 12 mois. L'arrêt était prévu après la survenue de 81 décès ou cas de maladie progressive, ou lorsque le délai écoulé depuis la répartition aléatoire du dernier patient excéderait 15 mois.

**Points évalués :** L'objectif primaire de l'étude était la survie sans progression définie selon les critères de l'iwCLL modifiés pour la lymphocytose et était évalué par un comité indépendant<sup>13,14</sup>. Les objectifs secondaires étaient la survie globale, le taux de réponse globale, l'amélioration soutenue des variables hématologiques et la sécurité.

L'amélioration soutenue des variables hématologiques des patients cytopéniques était définie par l'augmentation du décompte plaquettaire à plus de  $100 \times 10^9/L$ , de l'hémoglobine à plus de 110 g/L ou du décompte absolu de neutrophiles à plus de  $1,5 \times 10^9/L$ . Pour les patients non cytopéniques, ce paramètre était défini comme l'augmentation d'au moins 50 % du décompte plaquettaire ou du décompte absolu de neutrophiles ou l'augmentation de l'hémoglobine d'au moins 20 g/L. Cette amélioration devait se maintenir pendant au moins 56 jours sans transfusion ou facteur de croissance.

La sécurité du traitement était évaluée par la survenue d'effets indésirables et le contrôle des valeurs de laboratoire, des signes vitaux et de l'électrocardiogramme. Les effets indésirables non hématologiques étaient répertoriés selon les *Common Terminology Criteria for Adverse Events*<sup>15</sup>. Les effets indésirables hématologiques étaient répertoriés selon les critères de l'iwCLL<sup>12</sup>.

Le suivi était effectué toutes les deux semaines durant les cycles 1 et 2, toutes les quatre semaines au cours des cycles 3 à 12 et toutes les huit semaines par la suite. La réponse au traitement était évaluée tous les quatre cycles en l'absence de progression de la maladie.

**Résultats :** Au total, 269 patients ont été répartis aléatoirement. De ce nombre, 136 patients ont été assignés à l'ibrutinib et 133 au chlorambucil (figure 1). Les caractéristiques de base étaient similaires dans les deux groupes, avec un âge médian de 73 ans (tableau I). Le suivi médian était de 18,4 mois. Au moment de l'analyse, 118 patients du groupe ibrutinib recevaient toujours le traitement, et 53 patients du groupe chlorambucil avaient terminé le maximum de 12 cycles. Trois patients sont décédés dans le groupe ibrutinib contre 17 dans le groupe chlorambucil.

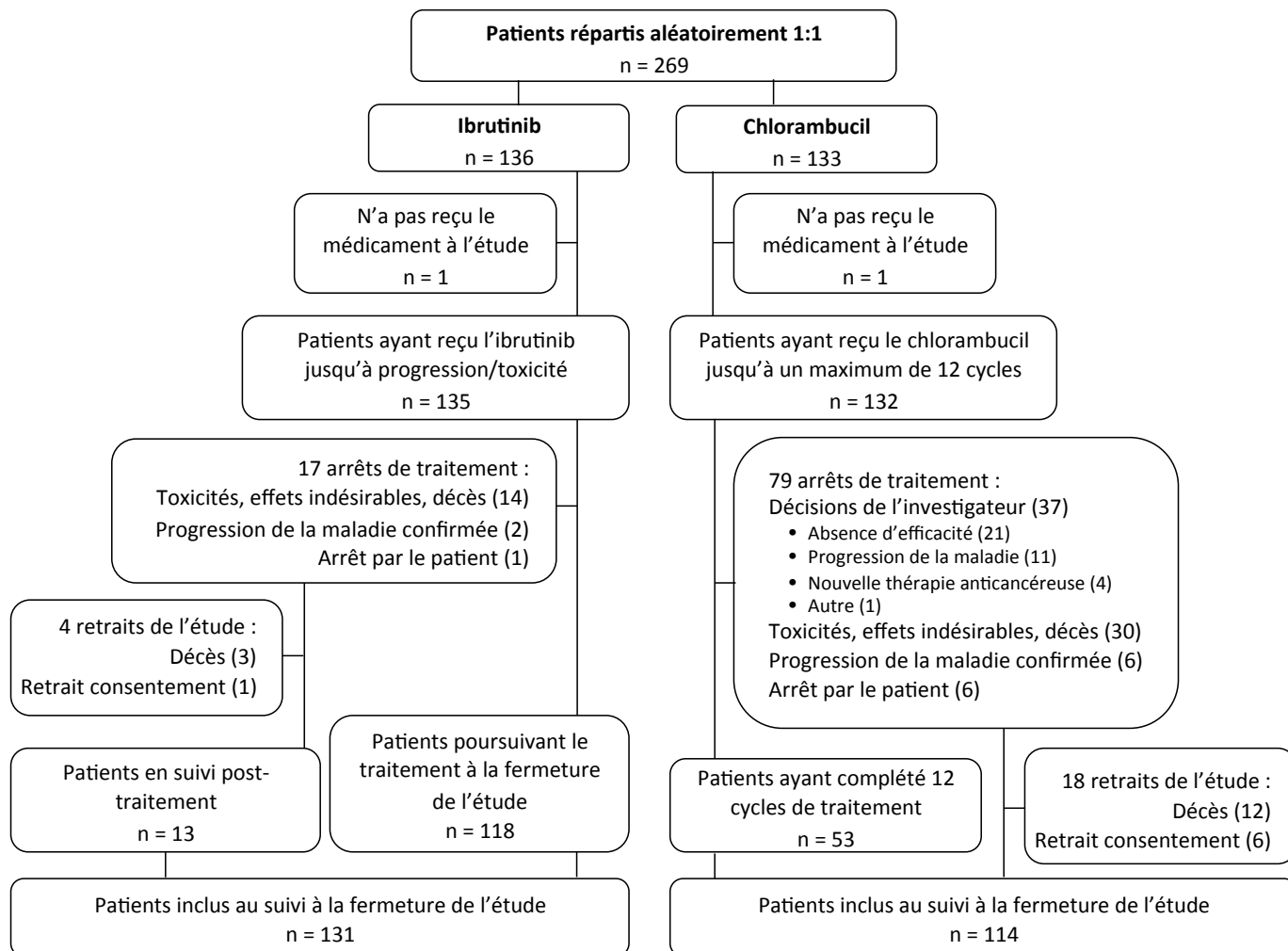
### *Efficacité*

La médiane de survie sans progression, évaluée par le comité indépendant, n'a pas été atteinte dans le groupe ibrutinib et était de 18,9 mois dans le groupe chlorambucil, ce qui représente une réduction de 84 % du risque relatif de progression ou de décès (rapport des risques instantanés [RR] : 0,16; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,09-0,28,  $p < 0,001$ ). Les données de l'évaluation des investigateurs sont cohérentes avec ces résultats. Des analyses de sous-groupes selon l'âge, le stade, le statut de performance et certains facteurs pronostiques présentent des résultats homogènes. La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun groupe. Le taux de réponse globale a été de 86 % dans le groupe ibrutinib et de 35 % dans le groupe chlorambucil ( $p < 0,001$ ). Les réponses étaient principalement partielles dans les deux groupes. Des gains concernant les variables hématologiques ont été observés parmi les patients du groupe ibrutinib. Les principaux résultats sont présentés au tableau II.

### *Sécurité*

La période d'exposition médiane à l'ibrutinib était de 17,4 mois et de 7,1 mois au chlorambucil. Les arrêts de traitement liés aux effets indésirables sont survenus chez 9 % des patients sous ibrutinib et 23 % des patients sous chlorambucil. Les effets indésirables les plus fréquents sont présentés au tableau III.

De l'hypertension artérielle de grade 3 a été observée chez 4 % des patients du groupe ibrutinib. Un traitement antihypertenseur a permis une stabilisation adéquate chez tous les patients qui en étaient atteints sans réduction ou arrêt du traitement. Huit patients (6 %) ont présenté de la fibrillation auriculaire *de novo* dans le groupe ibrutinib par rapport à un patient (< 1 %) dans le groupe chlorambucil. Cet effet indésirable a nécessité l'arrêt de l'ibrutinib pour deux patients. Sept des huit patients atteints présentaient des antécédents de maladies cardiovasculaires. Six patients (4 %) sous ibrutinib ont présenté une hémorragie majeure (deux hémorragies intracrâniennes, deux hémorragies intraoculaires, deux hémorragies liées à une procédure chirurgicale) par rapport à deux patients (2 %) sous chlorambucil. Cet effet indésirable a mené à l'arrêt de l'ibrutinib pour trois patients.



**Figure 1.** Répartition des patients dans l'étude RESONATE-2<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Adapté de l'article original, autorisation obtenue du N Engl J Med<sup>1</sup>

**Tableau I.** Principales caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude RESONATE-2<sup>a</sup>

Caractéristiques à la répartition aléatoire	Chlorambucil (n = 133)	Ibrutinib (n = 136)
Âge, M (étendue)	72 (65-90)	73 (65-89)
≥ 70 ans, n (%)	93 (70)	96 (71)
Femmes, n (%)	52 (39)	48 (35)
ECOG, n (%)		
0	54 (41)	60 (44)
1	67 (50)	65 (48)
2	12 (9)	11 (8)
Lymphome à petits lymphocytes, n (%)	7 (5)	13 (10)
Leucémie lymphoïde chronique, n (%)	126 (95)	123 (90)
IGHV non muté, n (%)	60 (45)	58 (43)
Stade de Rai III ou IV, (%)	62 (47)	60 (44)
Clairance de la créatinine < 60 ml/min, n (%)	67 (50)	60 (44)
Cytopénie au moment de la répartition aléatoire, n (%)		
Hémoglobine ≤ 110 g/l	55 (41)	51 (38)
Décompte plaquettaire ≤ 100 000/mm <sup>3</sup>	28 (21)	35 (26)
Décompte absolu neutrophiles ≤ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l	7 (5)	10 (7)
Toute cytopénie	73 (55)	72 (53)
Temps médian depuis le diagnostic (années)	2,6	2,6
Score Cumulative Illness Rating Scale > 6, n (%)	44 (33)	42 (31)

Abréviations : ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; IGHV : immunoglobulin heavy chain variable; M : moyenne

<sup>a</sup>Adapté de l'article original, autorisation obtenue du N Engl J Med<sup>1</sup>

**Tableau II.** Principaux résultats de l'étude RESONATE-2<sup>a</sup> portant sur l'efficacité

Résultats	Chlorambucil (n = 133)	Ibrutinib (n = 136)	Rapport de risque (IC 95 %)	p	NNT
Objectifs principaux					
Survie sans progression (mois), médiane	18,9	Non atteinte	0,16 (0,09-0,28)	< 0,001	-
Survie sans progression à 18 mois	52 %	90 %	-	-	-
Objectifs secondaires					
Survie globale à 24 mois	85 %	98 %	0,16 (0,05-0,56)	0,001	8
Réponse globale	35 %	86 %	2,42 (1,91-3,07)	< 0,001	2
Amélioration soutenue des variables hématologiques					
Neutrophiles	11 %	33 %	-	< 0,001	5
Plaquettes	11 %	27 %	-	< 0,001	6
Hémoglobine	20 %	46 %	-	< 0,001	4

Abréviations : IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; NNT : nombre nécessaire de sujets à traiter

<sup>a</sup>Adapté de l'article original, autorisation obtenue du N Engl J Med<sup>1</sup>

**Tableau III.** Principaux résultats de l'étude RESONATE-2<sup>a</sup> portant sur la sécurité

Effet indésirable, n (%)	Chlorambucil (n = 132)		Ibrutinib (n = 135)	
	Tout grade	Grades 3-4	Tout grade	Grades 3-4
Nausée	52 (39)	1 (1)	30 (22)	1 (1)
Fatigue	50 (38)	7 (5)	41 (30)	1 (1)
Neutropénie	30 (23)	24 (18)	21 (16)	14 (10)
Vomissement	27 (20)	1 (1)	18 (13)	0
Diarrhée	22 (17)	0	57 (42)	5 (4)
Toux	20 (15)	0	30 (22)	0
Oedème périphérique	12 (9)	0	25 (19)	2 (1)
Arthralgie	9 (7)	1 (1)	22 (16)	2 (1)
Sécheresse oculaire	6 (5)	0	23 (17)	0
Anémie	27 (20)	11 (8)	25 (19)	8 (6)
Fièvre	19 (14)	2 (2)	23 (17)	0
<b>Effets indésirables graves</b>				
Pneumonie	2 (2)		5 (4)	
Carcinome basocellulaire	0		5 (4)	
Hyponatrémie	0		3 (2)	
Pyrexie	5 (4)		1 (1)	

<sup>a</sup>Adapté de l'article original, autorisation obtenue du N Engl J Med<sup>1</sup>

## Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
<b>Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement?</b> OUI. Les patients ont été stratifiés selon leur provenance (États-Unis vs autres pays), leur statut de performance (ECOG 0-1 vs 2) et le stade de leur maladie (Rai < 3 vs 3-4) puis répartis aléatoirement au sein de ces strates au moyen d'une plateforme de réponse informatisée.
<b>Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude?</b> OUI. Tous les patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire ont été inclus dans les analyses d'efficacité. Les analyses de sécurité ont inclus tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement.
<b>Le suivi des patients a-t-il été mené à terme?</b> OUI. Seulement 34 progressions et décès ont été observés; l'étude a donc pris fin 15 mois après l'inclusion du dernier patient, avec un suivi médian de 18,4 mois.
<b>Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?</b> OUI. Les analyses ont été réalisées en intention de traiter, les patients étaient donc analysés selon le groupe auquel ils avaient été assignés en début d'étude. Les patients dont la maladie avait progressé sous le chlorambucil pouvaient recevoir l'ibrutinib dans une étude distincte.
<b>Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné?</b> NON. Il s'agit d'une étude ouverte. Cependant, la progression de la maladie était évaluée par un comité indépendant à qui le traitement et le décompte lymphocytaire n'étaient pas dévoilés.
<b>Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?</b> OUI. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients au moment de la répartition aléatoire étaient similaires entre les deux groupes.
<b>Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche?</b> OUI. Le suivi effectué auprès des patients est détaillé dans le protocole de l'étude. Les visites et les informations colligées étaient identiques. Les comprimés du traitement étaient dispensés au jour 1 de chaque cycle, à tous les cycles dans le cas du chlorambucil et aux 12 premiers cycles dans le cas de l'ibrutinib. Les comprimés d'ibrutinib étaient par la suite délivrés pour deux cycles à la fois.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
<b>Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?</b> Après un suivi médian de 18,4 mois, l'étude RESONATE-2 a démontré une réduction statistiquement significative de 84 % du risque de décès ou de progression de la maladie parmi les patients recevant l'ibrutinib par rapport à ceux recevant le chlorambucil.
<b>Quelle est la précision de l'effet évalué?</b> L'intervalle de confiance fixé à 95 % s'étend de 0,09 à 0,28, ce qui démontre un avantage clair de l'ibrutinib pour la réduction du risque de décès ou de progression de la maladie par rapport au chlorambucil. L'étroitesse de l'intervalle démontre la précision de l'effet observé.
LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES?
<b>Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?</b> OUI. Les résultats présentés sont intéressants et pourraient s'appliquer aux patients rencontrés en clinique étant donné leur bonne validité externe. La population à l'étude était âgée (65 à 90 ans) et présentait des comorbidités restreignant l'utilisation du protocole FCR. Les résultats ne pourront toutefois pas être extrapolés aux patients insuffisants rénaux (ClCr < 30 ml/min), exposés à un risque élevé de saignement ou traités avec la warfarine.

**Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération?** OUI. La survie sans progression, la survie globale, la réponse globale et l'amélioration des paramètres hématologiques ont été évaluées et représentent toutes des paramètres cliniques pertinents dans le domaine.

**Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs?** OUI. RESONATE-2 a mis en évidence la supériorité de l'ibrutinib par rapport au chlorambucil, notamment par un effet important sur la survie sans progression. Il faut toutefois considérer que le comparateur utilisé ne représente plus le traitement standard pour la population étudiée. Compte tenu de son profil de sécurité intéressant, de sa facilité d'administration et de son efficacité marquée par rapport au chlorambucil seul, l'ibrutinib est un agent prometteur pour le traitement des patients âgés atteints d'une LLC. Des données comparatives avec les traitements standards actuels sont néanmoins nécessaires pour le situer dans l'arsenal thérapeutique.

## Discussion

L'étude RESONATE-2 a démontré la supériorité de l'ibrutinib par rapport au chlorambucil pour le traitement de la LLC de patients âgés d'au moins 65 ans avec une diminution du risque de décès ou de progression de la maladie de 84 % après un suivi médian de 18,4 mois. Des avantages ont également été observés sur la survie globale, le taux de réponse globale et les variables hématologiques.

De nombreuses avancées ont été réalisées au cours des dernières années dans le traitement de la LLC pour les patients âgés ou atteints de comorbidités. L'étude CLL11 a comparé les combinaisons d'obinutuzumab-chlorambucil et de rituximab-chlorambucil au chlorambucil seul en première intention de traitement chez 781 patients qui n'étaient pas admissibles au traitement FCR<sup>6</sup>. Les résultats ont démontré une prolongation de la survie sans progression des patients ayant reçu un traitement d'association par rapport à la monothérapie (respectivement 26,7 mois, 16,3 mois et 11,1 mois.). La combinaison d'obinutuzumab-chlorambucil a quant à elle permis une prolongation de la survie globale par rapport à la monothérapie. Dans l'étude COMPLEMENT 1, la combinaison d'ofatumumab-chlorambucil s'est avérée supérieure au chlorambucil seul en première intention de traitement pour des patients qui n'étaient pas admissibles au traitement FCR (respectivement 22,4 mois et 13,1 mois.)<sup>7</sup>. La bendamustine a aussi démontré une prolongation de la survie sans progression par rapport au chlorambucil seul chez des patients de 75 ans et moins en l'absence de comorbidités significatives (respectivement 21,6 mois et 8,3 mois)<sup>16,17</sup>. Par la suite, l'étude MABLE a comparé les associations de rituximab-bendamustine et de rituximab-chlorambucil pour une population d'adultes non admissibles au traitement FCR<sup>18</sup>. Les résultats préliminaires suggèrent la supériorité du traitement à base de bendamustine au plan de la survie sans progression (respectivement 40 mois et 30 mois), bien qu'aucune différence n'ait été observée sur la survie globale. L'incidence des effets indésirables de grade 3 était supérieure parmi les patients ayant reçu l'association rituximab-bendamustine. Finalement, l'étude CLL10 a comparé l'association de rituximab-bendamustine au traitement FCR chez des patients ayant peu de comorbidités<sup>19</sup>. Les résultats n'ont pas permis de conclure à la non infériorité du traitement à base de bendamustine, mais ont démontré une diminution des toxicités avec ce régime. En somme, l'ensemble de ces études démontrent que le chlorambucil seul ne représente plus un choix optimal dans l'arsenal thérapeutique pour le traitement de première intention de la LLC.

Comparativement à ces résultats, on remarque que les données de l'étude RESONATE-2 montrent une durée de survie sans progression prolongée pour les patients du groupe chlorambucil par rapport aux études antérieures.

Les auteurs attribuent cette différence à l'exclusion des patients atteints d'une délétion 17p. En effet, dans les études précédentes, les populations étudiées comptaient 5 à 10 % de porteurs de cette mutation à mauvais pronostic.

Concernant les toxicités de l'ibrutinib, les effets indésirables les plus fréquents dans le cadre de l'étude RESONATE-2 ont été la diarrhée, la fatigue et la toux; or les patients du groupe ibrutinib étaient exposés à une durée de traitement prolongée par rapport au groupe chlorambucil (respectivement 17,4 mois et 7,1 mois). Par rapport au chlorambucil, l'ibrutinib a engendré moins de nausées et de toxicités hématologiques. Ces dernières peuvent être limitantes, surtout lors de l'association du chlorambucil avec un anticorps anti-CD20. Cependant, les préoccupations concernant le risque de saignement et le développement de fibrillation auriculaire *de novo* d'abord soulevées dans l'étude RESONATE ont été confirmées. Dans cette précédente étude, 1 % des patients sous ibrutinib ont présenté une hémorragie majeure par rapport à 4 % dans l'étude RESONATE-2<sup>11</sup>. L'utilisation de la warfarine était un critère d'exclusion dans les deux études, mais l'utilisation d'autres anticoagulants ou antiplaquettaires n'était pas précisée. L'âge médian de la population étudiée (67 ans *vs* 73 ans) a pu contribuer à la différence observée. Concernant la fibrillation auriculaire *de novo*, elle a été rapportée chez 5 % des patients dans l'étude RESONATE par rapport à 6 % dans la présente étude.

L'étude RESONATE-2 présente plusieurs forces. D'abord, la taille de l'échantillon obtenue représente une population intéressante. La population étudiée constituée de patients âgés atteints de comorbidités est représentative de la population rencontrée en clinique. La répartition aléatoire et l'évaluation de l'objectif primaire par un comité indépendant procurent à l'étude une bonne validité interne. Finalement, l'objectif principal de survie sans progression s'avère une issue clinique pertinente en oncologie pour évaluer l'efficacité d'un traitement.

L'étude présente également quelques faiblesses. Le comparateur utilisé dans l'étude, le chlorambucil seul, ne figure plus parmi les standards de traitement. Ainsi, bien que l'ibrutinib ait démontré des avantages sur le plan de la survie, les résultats permettent difficilement de le positionner dans l'arsenal thérapeutique. Une comparaison avec une association de chlorambucil et d'un anticorps anti-CD20 aurait été plus révélatrice. Par ailleurs, on note que 37 patients du groupe chlorambucil ont interrompu leur traitement à la suite d'une décision de l'investigateur ne figurant pas parmi les arrêts prévus au protocole. Ce nombre représente 47 % des arrêts de traitement du groupe chlorambucil et 28 % de tous les patients de ce groupe. Finalement, les résultats portant sur la survie au-delà de 18 mois sont à interpréter avec prudence vu le faible nombre de patients ayant fait l'objet d'un suivi prolongé.

## Conclusion

En somme, l'étude RESONATE-2 a démontré la supériorité de l'ibrutinib par rapport au chlorambucil en première intention de traitement pour des patients âgés atteints d'une LLC. Les avantages importants observés sur le plan de la survie, de la réponse globale et des variables hématologiques montrent que cet agent constitue une option de traitement appropriée, bien qu'un risque non négligeable d'hémorragie et de fibrillation auriculaire soit présent. Des données comparatives avec une association de chlorambucil et d'un anticorps anti-CD20 sont toutefois souhaitables afin de positionner l'ibrutinib dans la pharmacothérapie actuelle.

## Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

## Conflit d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

## Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours Information sur les médicaments basée sur la preuve de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Les auteurs en remercient la responsable Julie Méthot. Une autorisation écrite a été obtenue de cette personne.

## Références

1. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P et coll. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2015;373:2425-37.
2. Fabbri G, Dalla-Favera R. The molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2016;16:145-62.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Non-Hodgkin's lymphomas, version 2.2016. [en ligne] [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nhl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf) (site visité le 10 avril 2016).
4. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P et coll. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2016;127:208-15.
5. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M et coll. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009;114:3382-91.
6. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM et coll. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370:1101-10.
7. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S et coll. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2015;385:1873-83.
8. Wiestner A. The role of B-cell receptor inhibitors in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2015;100:1495-507.
9. Tucker DL, Rule SA. A critical appraisal of ibrutinib in the treatment of mantle cell lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:979-90.
10. Lee CS, Rattu MA, Kim SS. A review of a novel, Bruton's tyrosine kinase inhibitor, ibrutinib. *J Oncol Pharm Pract* 2016;22:92-104.
11. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM et coll. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-23.
12. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H et coll. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-56.
13. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H et coll. Clarification of iwCLL criteria for a partial response to therapy (E-letters). *Blood* 2013;111:5446-56.
14. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kai NE, O'Brien SM, Flinn IW et coll. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30:2820-2.
15. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.03 (2010). [en ligne] [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf) (site visité le 10 avril 2016).
16. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R et coll. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:4378-84.
17. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R et coll. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol* 2012;159:67-77.
18. Michallet AS. Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for the treatment of chronic lymphocytic leukemia: primary results from the randomised phase IIIb MABLE study. Présentée au XVI International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Sydney, Australie, 6 au 9 septembre 2015.
19. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C et coll. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;17:928-42.

## Étude HOPE-3 : Y a-t-il un avantage à entreprendre une médication hypolipémiante et antihypertensive en prévention primaire?

Eric B. Boivin<sup>1,2,3</sup>, Pharm.D., M.Sc., Ph.D., Martine Bouchard<sup>1,4,5</sup>, Pharm.D., M.Sc., Michel Germain<sup>1,2,3</sup>, Pharm.D., M.Sc., Jasmin Thériault<sup>1,2,6</sup>, B.Pharm., M.Sc.

<sup>1</sup>Candidat au programme de maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Résident en pharmacie au moment de la rédaction, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Pharmacien, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Résidente en pharmacie au moment de la rédaction de l'article, Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval, Hôpital du Saint-Sacrement, Québec (Québec) Canada;

<sup>5</sup>Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, site Hôpital de La Malbaie - GMF, La Malbaie (Québec) Canada;

<sup>6</sup>Pharmacien, Centre intégré de santé et de services sociaux de Lanaudière, Centre hospitalier régional de Lanaudière, Saint-Charles-Borromée (Québec) Canada

Reçu le 29 septembre 2016; Accepté après révision par les pairs le 27 novembre 2016

**Titre de l'article :** *Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease.* N Engl J Med 2016;374:2032-43<sup>1</sup>.

**Auteurs :** Investigateurs de HOPE-3 : Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J et coll.

**Commanditaires :** Le Canadian Institutes of Health Research (Hamilton, Canada) a financé la collecte ainsi que l'analyse des données. La société AstraZeneca (London, United Kingdom) a quant à elle fourni les médicaments pour cette étude et a participé au comité de direction à titre de membre n'ayant qu'un seul droit de vote sur 24.

**Cadre de l'étude :** Environ 20 % des décès au Canada sont liés aux maladies cardiovasculaires. Cette condition représente la deuxième cause de décès en importance, après le cancer<sup>2</sup>. Une grande proportion des facteurs associés aux maladies cardiovasculaires sont constitués d'une tension artérielle (TA) supérieure à la normale et d'un taux élevé de lipoprotéines de basse densité (LDL) contenant du cholestérol<sup>3,4</sup>. Dans ce contexte, l'hypothèse formulée pour la réalisation de cette étude veut que la diminution de ces deux facteurs de risque soit plus efficace pour prévenir des événements cardiovasculaires que la diminution d'un seul de ces facteurs. La diminution de la TA des populations ayant des tensions artérielles systoliques et diastoliques supérieures a démontré une réduction de la mortalité<sup>5</sup>. De même, une réduction de la mortalité dans une population ayant un score de Framingham de plus de 20 % a été observée lorsque les LDL baissaient à l'aide d'une statine<sup>6</sup>. Comme la majorité des événements survient chez des patients qui courent un risque moyen, puisqu'ils n'ont pas d'antécédents de maladies cardiovasculaires, serait-il pertinent d'étendre à cette population le traitement préventif qu'on applique aux patients qui présentent un risque élevé? L'étude HOPE-3 a donc évalué l'efficacité d'une dose modérée de statine pour diminuer les LDL et d'une dose modérée d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) combiné à un diurétique pour diminuer la tension artérielle en prévention d'événements majeurs chez les patients exposés à un risque moyen d'événements cardiovasculaires.

**Protocole de recherche :** L'étude HOPE-3 est internationale, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu contre placebo. Elle s'appuie sur une méthodologie factorielle 2 x 2 évaluant la survenue d'événements cardiovasculaires chez des sujets recevant un traitement préventif. Ce traitement est composé d'un hypolipémiant, soit la rosuvastatine dosée à 10 mg, une fois par jour, ou le placebo, combiné à un hypotenseur, c'est-à-dire du candésartan à 16 mg avec de l'hydrochlorothiazide (HCTZ) à 12 mg, une fois par jour, ou le placebo.

**Patients :** Les patients ont été recrutés dans 228 centres à travers 21 pays. Ils provenaient principalement de Chine, de l'Inde, de Colombie, de l'Argentine et du Canada. Les patients inclus dans l'étude étaient des hommes et des femmes âgés respectivement de plus de 55 et 65 ans, sans maladie cardiovasculaire et présentant au moins un facteur de risque autre que l'âge. Pour les fins de l'étude, les femmes âgées de plus de 60 ans et présentant au moins deux facteurs de risque ont également été incluses dans l'étude. Les facteurs de risque étudiés étaient un rapport taille/hanches supérieur ou égal à 0,90 chez l'homme et à 0,85 chez la femme, un tabagisme actif ou récent (usage régulier dans les cinq dernières années), un taux de lipoprotéines de haute densité (HDL) inférieur à 1 mmol/L chez l'homme et à 1,3 mmol/L chez la femme, une dysglycémie

Pour toute correspondance : Martine Bouchard, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, site Hôpital de La Malbaie - GMF, 303, rue Saint-Étienne La Malbaie (Québec) G5A 1T1, CANADA; Téléphone : 418 665-1700; Courriel : martine.bouchard.4@gmail.com

définie par une altération de la glycémie à jeun, une intolérance au glucose ou un diabète non compliqué traité uniquement par l'alimentation ou au plus un hypoglycémiant, une insuffisance rénale se traduisant par la présence de microalbuminurie ou un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une créatinine sérique supérieure à 124 µmol/L sauf en présence de protéinurie ou d'une tension artérielle supérieure à 130/80 mmHg et des antécédents familiaux de maladie coronarienne avant l'âge de 55 ans chez les hommes et de 65 ans chez les femmes.

À l'inverse, étaient exclus de l'étude les patients ayant une maladie cardiovasculaire athérotrombotique bien décrite, une indication ou une contre-indication claire à l'usage d'une statine ou d'un ARA, d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou d'un diurétique thiazidique selon la décision du médecin traitant. Si un patient recevait l'une de ces classes de médicaments ou un fibraté avant la réalisation de cette étude, il était exclu. Il en était de même pour ceux présentant de l'hypotension symptomatique, une maladie hépatique chronique (p. ex. cirrhose ou hépatite) ou une insuffisance hépatique (alanine transaminase (ALT) ou aspartate transaminase (AST) dépassant de trois fois la limite supérieure de la normale), une maladie musculaire inflammatoire (p. ex. dermatomyosite ou polymyosite) ou une créatine kinase (CK) supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale, une insuffisance rénale modérée (créatinine sérique supérieure à 180 µmol/L ou un DFGe inférieur à 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), une condition médicale interférant avec la participation à l'étude, l'incapacité d'effectuer le suivi jusqu'au bout ou un trouble psychiatrique, une démence ou un abus de substance empêchant la capacité de fournir un consentement éclairé ou l'adhésion aux procédures de l'étude. L'usage d'un médicament expérimental ou de cyclosporine ou une condition médicale menant à une transplantation d'organe et la prise de cyclosporine étaient également des critères d'exclusion.

**Interventions :** Les sujets admissibles ont d'abord reçu à simple insu les deux traitements actifs, soit de la rosuvastatine à 10 mg une fois par jour et du candésartan à 16 mg combiné avec de l'HCTZ à 12,5 mg une fois par jour, pendant quatre semaines, afin d'exclure les sujets présentant un effet indésirable ou n'adhérant pas au traitement. Par la suite, les sujets ont été répartis aléatoirement, selon le double insu, entre la rosuvastatine à 10 mg une fois par jour ou le placebo et le candésartan à 16 mg avec l'HCTZ à 12,5 mg une fois par jour ou le placebo, ce qui signifie que certains ont reçu les deux traitements actifs, d'autres un des deux traitements et d'autres enfin aucun des deux. Les doses employées en cours d'étude étaient fixes.

Le suivi était effectué à six semaines et six mois après la répartition aléatoire, puis tous les six mois pendant cinq à huit ans. La TA était prise à chaque rencontre de suivi au cours de la première année, puis annuellement par la suite, alors que le bilan lipidique de seulement 10 à 20 % des sujets était effectué au début de l'étude, après un an, après trois ans puis à la fin de l'étude. Des conseils individualisés sur les habitudes de vie étaient offerts à tous les participants selon les besoins. Enfin, durant la période à l'étude, si le médecin le jugeait nécessaire, il pouvait prescrire une statine à certains patients, mais cela mettait fin au traitement à la rosuvastatine ou au placebo.

**Points évalués :** L'objectif primaire de l'étude HOPE-3 comportait deux co-objectifs composés. Le premier co-objectif primaire regroupait le décès de cause cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'accident cérébrovasculaire non fatal. Le second co-objectif primaire regroupait les événements compris dans le premier et l'arrêt cardiaque ressuscité, l'insuffisance cardiaque et la revascularisation. L'objectif secondaire combinait tous les points évalués dans l'objectif primaire ainsi que l'angine avec une ischémie évidente. Parmi les objectifs supplémentaires figuraient le décès toutes causes confondues, l'apparition du diabète de novo, la fonction cognitive (chez les sujets d'âge égal ou supérieur à 70 ans) et la dysfonction érectile (chez les hommes).

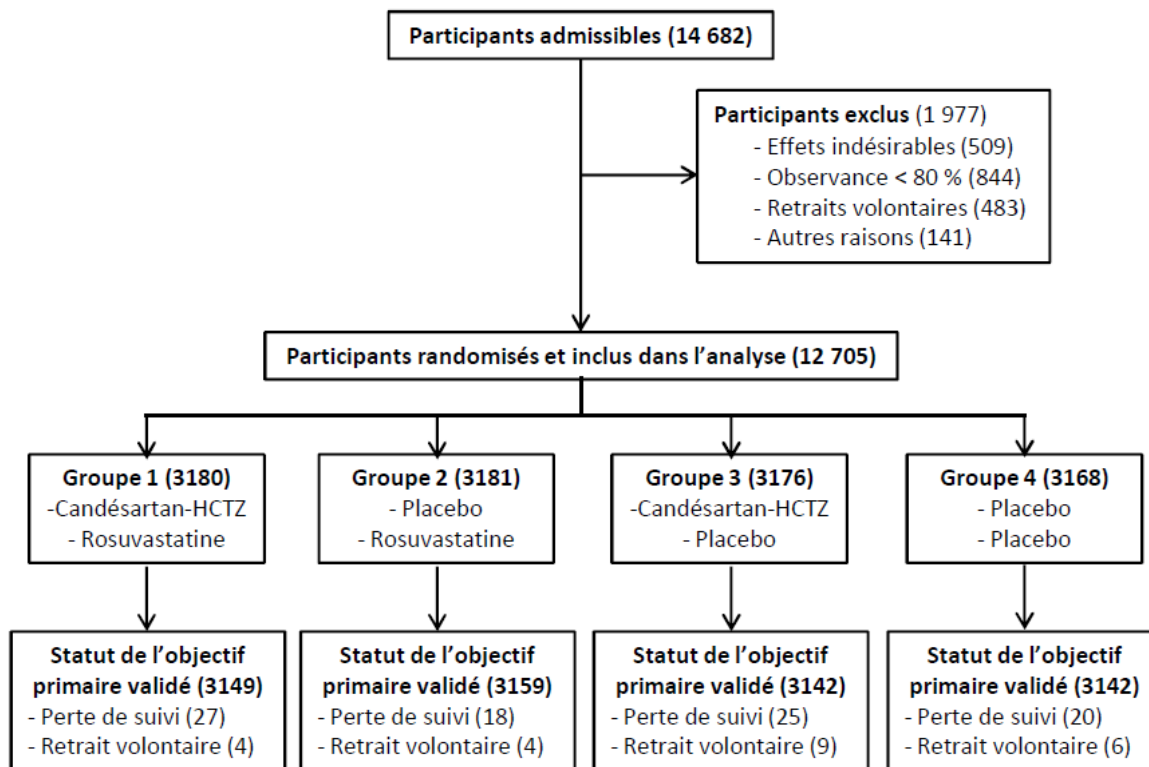
**Résultats :** Sur un total de 14 682 participants considérés comme exposés à un risque moyen selon les critères d'inclusion à l'étude, 12 705 ont été répartis aléatoirement à la suite de la période test visant à évaluer la tolérance et l'observance des participants à la médication à l'étude. La figure 1 illustre la répartition des sujets parmi les quatre groupes à l'étude. Les participants à l'étude étaient en moyenne âgés au départ de 65,7 ans, avaient un niveau de base de LDL de 3,3 mmol/L et une tension artérielle de 138,1 mmHg (voir tableau I). Parmi ceux-ci, 46,2 % étaient des femmes, 20,0 % des Caucasiens, 49,1 % des Asiatiques, 27,6 % des Hispaniques et 3,3 % étaient des Noirs ou autres. Le suivi médian effectué est d'une durée de 5,6 ans, et seuls 118 patients (moins de 1 %) ont été perdus de vue durant cette étude.

De nombreux résultats sont statistiquement significatifs et figurent au tableau II. Selon le calcul des différentes données de ce tableau, le nombre de sujets à traiter pour éviter un événement (NNT) défini dans le premier co-objectif primaire est de 72.

L'observance des patients à la double thérapie était de l'ordre de 83,6 % après deux ans et de 74,6 % à la fin de l'étude. À titre de comparatif, l'observance dans le groupe double placebo était de 83,3 % après deux ans et de 71,8 % à la fin de l'étude.

En comparaison avec le groupe placebo, les participants recevant du candésartan-HCTZ et de la rosuvastatine ont observé une baisse moyenne de leur tension artérielle systolique et diastolique respectivement de 6,2 mmHg et de 3,2 mmHg en plus d'une baisse moyenne de LDL de 0,87 mmol/L. De plus, des résultats similaires ont été obtenus pour les tensions artérielles du groupe candésartan-HCTZ seul contre placebo et les LDL du groupe rosuvastatine seul contre placebo. Toutes ces variations se sont révélées significatives ( $p < 0,001$ ).

Les principaux effets indésirables rapportés lors de l'étude étaient de la faiblesse musculaire pour les groupes de thérapie combinée ou rosuvastatine seule ou des étourdissements pour les groupes combinés ou candésartan-HCTZ seul. Bien que ces effets indésirables aient été plus fréquents dans le groupe candésartan-HCTZ et rosuvastatine que dans le groupe double placebo, les taux d'abandon répertoriés ont été similaires (26,3 % contre 28,8 %).



**Figure 1.** Diagramme de répartition des participants à l'étude<sup>a</sup>

Abréviations : HCTZ : hydrochlorothiazide

<sup>a</sup>Adapté de l'article original, autorisation obtenue du N Engl J Med<sup>1</sup>

**Tableau I.** Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude HOPE-3<sup>a</sup>

Caractéristiques	Candésartan-HCTZ et rosuvastatine	Rosuvastatine et placebo	Candésartan-HCTZ et placebo	Placebo
	(n = 3 180)	(n = 3 181)	(n = 3 176)	(n = 3 168)
Âge moyen (années)	65,7 6,3	65,86,4	65,66,4	65,7 6,3
Sexe - Femmes (%)	1465 (46,1)	1486 (46,7)	1445 (45,5)	1478 (46,7)
Race				
Caucasiens (%)	651 (20,5)	635 (20,0)	633 (19,9)	627 (19,8)
Asiatiques (%)	1556 (48,9)	1566 (49,2)	1562 (49,2)	1557 (49,1)
Paramètres et valeurs de laboratoire				
Indice de masse corp. (kg/m <sup>2</sup> )	27,2 4,8	27,14,8	27,14,8	27,14,7
TA systolique moyenne (mmHg)	138,2 14,8	137,9 15,0	138,2 14,7	137,9 14,6
Cholestérol LDL (mmol/L)	3,3 1,0	3,3 0,9	3,3 0,9	3,3 0,9
Créatine sérique (µmol/L)	79,2 19,4	78,3 19,4	79,2 19,4	79,2 18,5
Facteurs de risque cardiovasculaires (%)				
Rapport taille/hanches élevé	2771 (87,1)	2769 (87,0)	2740 (86,3)	2754 (86,9)
Tabagisme (actif ou récent)	889 (28,0)	851 (26,8)	893 (28,1)	891 (28,1)
Faible concentration de HDL	1201 (37,8)	1143 (35,9)	1096 (34,5)	1148 (36,2)
Hypertension	1200 (37,7)	1203 (37,8)	1198 (37,7)	1213 (38,3)
Médication concomitante (%)				
Acide acétylsalicylique	358 (11,3)	328 (10,3)	381 (12,0)	326 (10,3)
Bêtabloqueurs	259 (8,1)	245 (7,7)	265 (8,3)	251 (7,9)
Bloqueurs des canaux calciques	444 (14,0)	497 (15,6)	484 (15,2)	460 (14,5)
Hypoglycémifiants oraux	92 (2,9)	75 (2,4)	84 (2,6)	86 (2,7)

Abréviations : HCTZ : hydrochlorothiazide; HDL : lipoprotéines de haute densité; LDL : lipoprotéines de basse densité; N = nombre; TA : tension artérielle

<sup>a</sup>Adapté de l'article original, autorisation obtenue du N Engl J Med<sup>1</sup>

**Tableau II.** Résultats des objectifs primaires, secondaires et supplémentaires<sup>a</sup>

Objectifs	Candésartan-HCTZ et rosuvastatine	Rosuvastatine et placebo	Candésartan-HCTZ et placebo	Placebo	Candésartan-HCTZ et rosuvastatine vs double placebo		
	(n = 3 180)	(n = 3 181)	(n = 3 176)	(n = 3 168)	Rapport de risques (IC 95 %)	Valeur p	NNT
Premier co-objectif primaire	113 (3,6 %)	122 (3,8 %)	147 (4,6 %)	157 (5,0 %)	0,71 (0,56-0,90)	0,005	72
Décès de cause cardiovasculaire							
Infarctus du myocarde non fatal							
Accident cérébrovasculaire non fatal							
Second co-objectif primaire	136 (4,3 %)	141 (4,4 %)	176 (5,5 %)	187 (5,9 %)	0,72 (0,57-0,89)	0,003	63
Événements compris dans le premier							
Arrêt cardiaque ressuscité							
Insuffisance cardiaque							
Revascularisation							
Objectifs secondaires	147 (4,6 %)	159 (5,0 %)	188 (5,9 %)	205 (6,5 %)	0,71 (0,57-0,87)	0,001	53
Points évalués dans l'objectif primaire							
Angine avec évidence d'ischémie							
Objectifs supplémentaires significatifs	141 (4,4 %)	140 (4,4 %)	178 (5,6 %)	191 (6,0 %)	0,73 (0,59-0,91)	0,005	63
Hospitalisation (cause cardiovasculaire)							
Nombre d'événements inclus dans le second co-objectif primaire	169	184	211	262	0,66 (0,52-0,84)	0,001	33

Abréviations : HCTZ : hydrochlorothiazide; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; N : nombre; NNT : nombre nécessaire à traiter

<sup>a</sup>Adapté de l'article original, autorisation obtenue du N Engl J Med<sup>1</sup>

## Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
<b>Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement?</b> OUI. La répartition entre les groupes est uniforme. On trouve donc autant de sujets dans chacun des groupes discutés dans le présent article, soit le groupe recevant les deux médicaments et celui recevant les deux placebos, que dans les groupes recevant l'un ou l'autre des médicaments et un placebo. Le recours à un système automatisé centralisé a permis la répartition aléatoire.
<b>Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été mené à terme?</b> OUI. Il s'agit d'une étude en intention de traiter, où tous les sujets répartis dans chacun des groupes ont été pris en considération dans l'analyse des résultats, comme l'illustre la figure 1. Le suivi médian a duré 5,6 années et, à la fin de l'étude, le statut vital de 12 587 sujets, soit 99,1 %, était connu.
<b>Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?</b> OUI. L'analyse des résultats a été effectuée en intention de traiter. Toutefois, un faible pourcentage des sujets a reçu un traitement différent de celui prévu initialement (p. ex. 1,6 % des patients du groupe double placebo recevait de la rosuvastatine en étude ouverte [ <i>open-label</i> ] à la fin de l'étude).
<b>Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné?</b> OUI. La période précédant l'inclusion dans l'étude s'est déroulée à simple insu et, à partir de l'inclusion, le double-insu a été respecté avec le recours à des placebos.
<b>Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?</b> OUI. Les caractéristiques cliniques et démographiques étaient comparables dans chacun des groupes.
<b>Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche?</b> NON. Bien que les grandes lignes du traitement soient similaires et que le suivi soit adéquatement décrit, l'étude a inclus des patients en provenance de multiples centres à travers divers pays. Comme il y avait place à l'individualisation du traitement selon les lignes directrices et les pratiques locales, les traitements ont pu connaître des différences.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
<b>Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?</b> L'étude HOPE-3 a permis de démontrer une diminution significative de 1,4 % ( $p = 0,005$ ) du risque absolu de survenue de décès de cause cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal et d'accident cérébrovasculaire non fatal avec une thérapie préventive à la rosuvastatine dosée à 10 mg et au candésartan/HCTZ à 16 mg/12,5 mg (NNT = 72). Les résultats sont également significatifs pour les autres objectifs primaires et secondaires combinés.
<b>Quelle est la précision de l'effet évalué?</b> Les résultats sont basés sur des intervalles de confiance à 95 % relativement étroits, entre 0,56 et 0,90 pour l'objectif primaire.

## LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES?

**Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?** OUI. Contrairement aux études précédentes qui ciblaient principalement des Caucasiens, cette étude inclut des patients aux origines plus hétérogènes, ce qui augmente la validité externe et l'applicabilité des résultats à une patientèle plus large. L'un des intérêts de cette étude est qu'elle inclut une bonne proportion de sujets canadiens, donc qui ont été traités conformément à notre pratique. De plus, le suivi minimal effectué dans le cadre de cette étude facilite l'application de cette intervention dans notre pratique, puisqu'il est ainsi possible de réduire la nécessité d'avoir accès à un médecin de famille et la fréquence des suivis. Toutefois, l'ajout d'une thérapie hypolipémiante et antihypertensive ne doit pas se substituer au suivi médical et aux mesures non pharmacologiques applicables aux patients exposés à un risque moyen. De surcroît, malgré la bonne tolérance générale à la thérapie antihypertensive démontrée dans le cadre de HOPE-3, la mise en place d'une telle thérapie sans suivi des tensions artérielles pourrait avoir des répercussions néfastes pour certains patients, par exemple en augmentant le risque de chute.

**Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération?** OUI. En plus de la présentation des résultats principaux, l'étude HOPE-3 comprend deux autres articles secondaires dans le but d'évaluer individuellement l'effet clinique de la thérapie préventive hypolipémiante et antihypertensive.

**Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs?** OUI. L'étude HOPE-3 était axée sur des objectifs cliniques, tels qu'une diminution significative de la mortalité de causes cardiovasculaires, des hospitalisations de causes cardiovasculaires et des AVC non fatals. Cette étude ne s'est pas limitée à analyser la baisse de LDL ou la stabilisation de la TA. Les principaux traitements non pharmacologiques administrés aux patients exposés à un risque moyen consistent en un changement majeur de style de vie. Cependant, pour de nombreux patients, l'adoption d'un style de vie radicalement différent peut être difficile. Ainsi, l'ajout d'un agent pharmacologique, ayant un profil de sécurité intéressant, pouvant retarder le décès et même diminuer la mortalité de type cardiovasculaire peut avoir un effet positif sur le plan social.

## Discussion

L'étude HOPE-3 arrive à la conclusion que la combinaison de candésartan à 16 mg avec de l'HCTZ à 12,5 mg une fois par jour et de rosuvastatine à 10 mg une fois par jour, prise pendant une durée médiane de 5,6 ans, diminue significativement le risque d'événements cardiovasculaires dans une population courant un risque moyen comparativement au placebo. La réduction du risque absolu de 1,4 % des événements obtenue au premier co-objectif primaire et de 1,6 % de ceux associés au second est favorable à la double thérapie, ce qui représente respectivement un NNT de 72 et de 63. Quant aux objectifs secondaires, les résultats démontrent une baisse du risque absolu de 1,9 %.

Bien que les résultats généraux de l'étude HOPE-3 soient significatifs, on peut observer un effet plus important dans certains sous-groupes à l'étude. En effet, la combinaison candésartan/HCTZ et rosuvastatine entraînerait une diminution plus marquée des événements du premier co-objectif primaire parmi les sujets de sexe masculin, âgés de plus de 65 ans, ayant une valeur initiale de TA systolique supérieure à 143,5 mmHg et étant de descendance européenne. Toutefois, ces distinctions ne sont que des tendances qui ne sont pas cliniquement significatives.

Les études ASCOT et HOPE-3 se sont penchées sur une thérapie préventive combinant un hypolipémiant et un antihypertenseur, et les résultats des deux études sont sensiblement les mêmes. En effet, l'étude ASCOT a démontré une réduction de la mortalité toutes causes confondues, d'AVC fatals et non fatals ainsi que du nombre d'événements cardiovasculaires en répartissant aléatoirement environ 19 000 patients souffrant d'hypertension, âgés de plus de 40 ans dans un groupe recevant une double thérapie antihypertensive et hypolipémiante comparativement à un autre groupe recevant une combinaison d'antihypertenseurs différents et un placebo<sup>8</sup>. Ses résultats sont néanmoins bien inférieurs à ceux de Wald et Law (2003) qui, dans une méta-analyse de quinze études cliniques réparties aléatoirement et regroupant quatre facteurs de risque, proposait une thérapie intensive composée de trois antihypertenseurs, une statine, de l'aspirine et du folate pour réduire le risque de maladies cardiovasculaires de 80 %<sup>9</sup>. Les chercheurs d'HOPE-3 ont jugé ce régime peu applicable à un contexte préventif, notamment en raison du risque d'intolérance lié à l'utilisation de trois antihypertenseurs.

Trois articles distincts ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine* dans le but d'approfondir les résultats de l'étude HOPE-3. Ils ont analysé l'effet des thérapies individuelles sur la même population, en conservant les mêmes objectifs. La prise de rosuvastatine à 10 mg, en comparaison au placebo, a significativement diminué le risque composé de décès de cause cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal et d'accident cérébrovasculaire non fatal<sup>10</sup>. Ces résultats vont dans le même sens que ceux de l'étude JUPITER. En effet, l'étude JUPITER, regroupant plus de 17 000 patients âgés de plus de 60 ans, majoritairement masculins et d'éthnicité caucasienne, a démontré une diminution encore plus importante du risque cardiovasculaire (44 % vs 24 % pour HOPE-3)<sup>10,11</sup>. Néanmoins, les contextes de ces études sont difficilement comparables, entre autres sur le plan de la thérapie utilisée (rosuvastatine à 20 mg vs 10 mg pour HOPE-3) et des critères d'inclusion plus restrictifs au regard du niveau de base du cholestérol LDL et de la protéine C réactive.

Pour sa part, la thérapie hypotensive de candésartan-HCTZ n'a démontré aucun résultat significatif pour les différents objectifs étudiés dans le cadre d'HOPE-3<sup>12</sup>. Deux études, SPRINT et ACCORD, ont investigué l'utilisation d'un traitement antihypertensif intensif contre un traitement conventionnel. L'étude SPRINT, qui a comparé ces deux traitements, a démontré une diminution du risque d'événements cardiovasculaires ainsi qu'une réduction de la mortalité toutes causes confondues dans une population d'environ 9000 patients principalement caucasienne et afro-américaine<sup>13</sup>. L'étude ACCORD, quant à elle, n'a pas démontré de diminution significative du risque d'événements cardiovasculaires, sauf des AVC totaux et non fatals dans une population diabétique d'environ 4000 patients<sup>14</sup>. Dans la présente étude, la diminution de la TA engendrée par le médicament est modeste, contrairement aux études ACCORD et SPRINT qui ont étudié le même type d'intervention, mais avec une méthodologie permettant d'atteindre une réduction plus importante de la TA<sup>15,16</sup>. Compte tenu des résultats de ces études, les auteurs d'HOPE-3 pensent qu'il est difficile d'exclure la possibilité qu'une diminution plus importante de la TA aurait pu mener à des résultats significatifs.

À la lumière de ces observations, nous observons que la combinaison des thérapies hypolipémiantes et hypotensives s'avère bénéfique. Toutefois, ces avantages semblent

surtout associés à la prise de statine. Par ailleurs, les avantages résultant de la thérapie hypotensive s'observent particulièrement parmi les patients ayant préalablement une tension artérielle élevée, et les risques d'hypotension surpassent les avantages chez les individus dont la tension est normale.

La tolérance et l'adhésion au traitement sont restées excellentes tout au long de l'étude, tous groupes confondus. Tous les patients ont initialement été exposés au traitement combiné pendant quatre semaines, dans le but d'exclure ceux ne tolérant pas la thérapie ou ayant tendance à ne pas y adhérer. Cette intervention a probablement contribué à l'excellent taux d'adhésion tout au long de l'étude. L'incidence de faiblesse musculaire et d'étourdissements s'est avérée légèrement plus élevée dans le groupe recevant la double thérapie en comparaison au placebo. Ces effets étaient néanmoins réversibles à l'arrêt temporaire du traitement. L'estimation du taux initial de non-adhésion à la double thérapie active s'est avérée inférieure, bien que ce taux ait été très similaire, à celui observé dans cette étude (23 % *vs* 25,4 %).

La simplicité du régime pharmacologique employé dans l'étude, l'excellente tolérance à ce dernier et la période d'un mois d'observation initiale ont sans doute contribué au taux d'adhésion élevé. De plus, l'absence de cibles thérapeutiques a permis un suivi minimal ne nécessitant que peu de ressources et donc applicable dans la pratique. Ces éléments font en sorte que cette étude présente des résultats qui encouragent leur application à la pratique actuelle. Il est à noter que des doses plus importantes de chacun des agents pourraient permettre une diminution plus marquée de la TA et du cholestérol LDL. Toutefois, ceci se ferait probablement aux dépens de la tolérance et de l'adhésion.

L'ajout d'une triple thérapie en prévention primaire entraîne toutefois des coûts. À titre indicatif et selon une estimation sommaire, le coût de ce traitement pourrait s'élever à environ 1200 \$ pour une période de cinq ans alors que le coût d'une hospitalisation standard oscille entre 4000 et 5000 \$. Toutefois, considérant un NNT à 72, il faudrait donner la triple thérapie à 72 patients exposés à un risque moyen pour prévenir une hospitalisation. En ce sens, l'ajout d'un tel traitement ne semble pas permettre des économies au système de santé.

## Conclusion

L'étude HOPE-3 a permis de démontrer une baisse significative des événements cardiovasculaires chez les personnes exposées à un risque moyen, sans maladie cardiovasculaire, grâce à un traitement combiné de rosuvastatine à 10 mg une fois par jour avec du candésartan à 16 mg et de l'HCTZ à 12,5 mg une fois par jour. Cependant, ces avantages semblent surtout associés à la prise d'une thérapie hypolipémiante. Il est raisonnable d'entreprendre une thérapie hypotensive uniquement pour les patients présentant une hypertension. Les participants ayant reçu le placebo ont démontré une tolérance et une observance à ces traitements similaires aux autres groupes. Les principaux effets indésirables rapportés ont été des douleurs musculaires et des étourdissements. Ainsi, HOPE-3 soulève à nouveau la question visant à positionner la prophylaxie primaire pour la prévention des événements cardiovasculaires. Toutefois, comme il faut administrer une prophylaxie primaire à 72 patients afin de prévenir un événement, cette thérapie ne remplace pas les mesures non pharmacologiques qui demeurent au cœur de la prévention pour les patients courant un risque moyen.

## Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

## Conflit d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

## Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours PHA-6074 Information sur les médicaments basée sur la preuve de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Les auteurs en remercient les responsables. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

## Références

1. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J et coll. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2032-43.
2. Agence de la santé publique du Canada. Le portail canadien des pratiques exemplaires : Maladies cardiovasculaires. [en ligne]. <http://cbpp-pcpe.phac-aspc.gc.ca/fr/chronic-diseases/cardiovascular-diseases/> (site visité le 20 septembre 2016).
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et coll. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) : case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
4. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P et coll. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study) : a case-control study. *Lancet* 2010;376:112-23.
5. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, McBrien K, Zarnke KB, Dasgupta K et coll. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2016;32:569-88.
6. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M et coll. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2016;32:1263-82.
7. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:1847-51.
8. Sever P, Dahlof B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et coll. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J* 2006;27:2982-8.
9. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419.
10. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L et coll. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021-31.
11. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ et coll. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
12. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P et coll. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2009-20.
13. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM et coll. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
14. Group AS, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr., Grimm RH, Jr. et coll. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
15. Group AS, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr., Grimm RH Jr. et coll. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
16. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM et coll. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.

## Doses de bêta-bloqueurs et leur effet sur la survie après un infarctus du myocarde : étude OBTAIN

Catherine Awad<sup>1,2,3</sup>, B.Pharm., M.Sc, Isabelle Baltazar<sup>1,3,4</sup>, Pharm.D., M.Sc, Annie Galarneau<sup>1,2</sup>, Pharm.D., M.Sc.

<sup>1</sup>Candidate au programme de maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Ouest - Hôpital Anna-Laberge, Châteauguay (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Hôpital Cité-de-la-Santé de Laval, Laval (Québec) Canada

Reçu le 5 septembre 2016; Accepté après révision par les pairs le 7 février 2017

**Titre :** *Effect of beta-blocker dose on survival after acute myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol 2015;66:1431-41<sup>1</sup>.

**Auteurs :** Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, Liu L, Rosenberg Y, Shah PK et coll.

**Commanditaires :** Cette étude a été commanditée par le National Heart, Lung and Blood Institute, qui a nommé un comité pour surveiller son déroulement.

**Cadre de l'étude :** La recommandation d'utiliser les bêta-bloqueurs après un syndrome coronarien aigu (SCA) est basée sur de nombreuses études<sup>2,3,4</sup>. Une méta-analyse effectuée en 1999 sur plus de 50 000 patients issus d'études à répartition aléatoire contrôlées a notamment démontré une diminution de la mortalité de 23 %. De plus, après deux ans de traitement, le nombre de patients à traiter était de 42 pour éviter un décès, ce qui appuyait l'usage à ce stade d'un bêta-bloqueur sur une période prolongée<sup>2</sup>. Cependant, la méta-analyse de Bangalore et coll. séparant les études à répartition aléatoire contrôlées selon l'ère dans laquelle elles ont été faites (pré reperfusion *vs* reperfusion) a soulevé des questions en ne parvenant pas à démontrer une diminution de la mortalité cardiovasculaire sous l'effet des bêta-bloqueurs parmi les patients ayant subi un SCA sans dysfonction du ventricule dans l'ère des reperfusions<sup>3</sup>.

Différentes agences recommandent toujours l'usage des bêta-bloqueurs pendant et après un SCA pour tous les patients sans contre-indications<sup>5-7</sup>. Les données probantes recommandent encore de continuer indéfiniment l'utilisation du bêta-bloqueur en présence de dysfonction systolique ventriculaire gauche ou d'insuffisance cardiaque<sup>7-10</sup>. En absence de ces dernières, il n'y a pas de consensus sur la durée ni même sur les avantages de la prise de bêta-bloqueurs après un infarctus du myocarde (IM)<sup>5-10</sup>.

Bien que les recommandations officielles ne proposent pas de doses spécifiques de bêta-bloqueurs, les doses utilisées dans les études sont généralement des doses visées<sup>7</sup>. En termes de doses étudiées, on parle notamment du métoprolol dosé à 200 mg/jour, du carvedilol à 50 mg/jour, de l'aténolol à 100 mg/jour et du propranolol à 180 mg /jour<sup>4,11-14</sup>. Cependant, les doses de bêta-bloqueurs utilisées en clinique sont souvent beaucoup plus faibles que celles étudiées<sup>15,16</sup>. Une étude prospective française a démontré un taux d'utilisation de bêta-bloqueurs de 90,2 % un an après le SCA, alors qu'une étude américaine similaire a observé un taux de 60 à 70 %. Cependant, seulement 38,1 % et 12 % des patients atteignaient respectivement celles préconisées dans ces études<sup>15,16</sup>. Des effets indésirables, tels que l'hypotension et la diminution des durées de séjour à la suite d'un IM figurent parmi les facteurs limitant la titration des doses de bêta-bloqueurs<sup>16</sup>.

L'étude OBTAIN (*Outcomes of Beta-Blocker Therapy After Myocardial INfarction*) permet d'aborder l'hypothèse de Bangalore, à savoir si la prise de bêta-bloqueur améliore la survie<sup>3</sup>. D'autre part, elle permet d'explorer l'effet de la dose de bêta-bloqueur sur la survie; question qui n'avait été que très peu abordée.

**Protocole de recherche :** Entreprise en 2007, l'étude OBTAIN est un registre observationnel prospectif multicentrique (26 centres aux États-Unis et un au Canada) recueillant des données détaillées sur les doses de bêta-bloqueurs de tout patient ayant eu un IM pour accompagner l'étude PACE-MI (*PACemaker and Beta-blocker Therapy Post-Myocardial INfarction*)<sup>1,17</sup>. Les données de cette étude ont révélé une utilisation presque universelle des bêta-bloqueurs, mais à des doses correspondant le plus souvent à moins de 25 % des doses utilisées dans les essais cliniques. À la fin de l'étude en 2009, il a été décidé de poursuivre la tenue du registre pour évaluer la survie des patients sur au moins deux ans afin de tester l'hypothèse selon laquelle il existe une relation dose-réponse qui favorise un effet bénéfique des bêta-bloqueurs sur la survie. Le protocole a été modifié pour inclure l'évaluation de la survie. Des sites qui avaient entrepris cette étude à l'origine, 21 ont continué leur participation (dont le site canadien), ce qui représente 92 % des patients du

registre initial. Cinq autres sites américains ont également été recrutés. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de chaque site.

**Patients :** Les patients admis pour un IM dans les centres participants étaient inscrits dans un registre. Le diagnostic de l'IM reposait soit sur une élévation des créatines kinases de plus de deux fois la limite supérieure normale ou sur une élévation des troponines de plus de trois fois la limite supérieure normale. À ce critère devait s'ajouter soit une douleur à la poitrine (ou autre symptôme laissant supposer un IM) ou des changements à l'électrocardiogramme pouvant signifier un IM. Les données collectées comportaient les caractéristiques démographiques de base, les données sur les hospitalisations, le type et la dose du bêta-bloqueur prescrit au congé ainsi que de l'information concernant l'IM subi par le patient.

**Interventions :** Le bêta-bloqueur et la dose étaient choisis par le médecin traitant. Les doses de bêta-bloqueurs prescrites à la sortie d'hôpital, déterminées en fonction de la dose administrée, ont servi à répartir les patients en cinq groupes : pas de bêta-bloqueur (BB), entre 0 % et 12,5 % (BB-0-12,5), entre 12,5 % et 25 % (BB-12,5-25), entre 25 % et 50 % (BB-25-50) et plus de 50 % (BB-50) de la dose visée.

**Points évalués :** L'objectif primaire de cette étude visait la durée de survie jusqu'à la mort, toutes causes confondues, avec une survie censurée à deux ans. La survie était évaluée un an et deux ans après l'IM au moyen d'une revue des dossiers, d'une communication directe avec le patient ou sa famille et de la consultation de fichiers administratifs. Un suivi à plus long terme de la survie après trois ans a pu être effectué dans certains sites ayant participé au registre original.

**Résultats :** Le registre comptait 7057 patients. De ce nombre, 332 sont décédés à l'hôpital et 43 ont été perdus au suivi. Le tableau I montre les caractéristiques des 6682 patients ayant quitté l'hôpital. La plupart des caractéristiques étaient différentes entre les groupes. Il y avait notamment davantage de sujets de race noire dans le groupe BB-50 que dans les autres groupes (14,8 % dans le groupe BB-50 comparativement à 8 % dans le groupe BB-0-12,5). De plus, les patients du groupe BB-50 avaient en général un profil de comorbidités plus lourd, ils présentaient davantage d'hypertension, de dyslipidémie, d'insuffisance cardiaque, d'antécédents d'IM et de pontages aortocoronariens (PAC). Les caractéristiques de l'IM démontraient également quelques disparités entre les quatre groupes. Le pourcentage d'IM avec une élévation du segment ST (STEMI) était plus élevé dans le groupe BB-0-12,5 (49,6 %) comparativement au groupe BB-50 (36,7 %). Par ailleurs, le taux de reperfusion par intervention coronarienne percutanée (ICP) était plus élevé dans le groupe recevant une faible dose de bêta-bloqueur; par exemple 45,7 % des patients du groupe BB-0-12,5 ayant fait un IM sans élévation du segment ST ont subi une ICP comparativement à 31,1 % dans le groupe BB-50. Cette tendance a aussi été observée parmi les patients ayant fait un STEMI. Notons enfin qu'un plus grand nombre de patients ayant reçu un bêta-bloqueur au congé avaient fait un STEMI et présentaient plus souvent du diabète, de l'hypertension et de la dyslipidémie que ceux n'en ayant pas reçu. Ces derniers étaient toutefois plus souvent atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).

La durée médiane du suivi était de 2,1 années. Au total, 567 (8,5 %) patients ont quitté l'hôpital sans bêta-bloqueur. Les raisons fournies pour ne pas leur administrer de bêta-bloqueurs comportaient l'hypotension (26 %), les désordres du système de conduction (16 %), les maladies pulmonaires (17 %), l'insuffisance cardiaque (9 %), l'utilisation de drogue (5 %), l'invalidité (5 %) ou autres (22 %). Quant aux patients ayant reçu une prescription de bêta-bloqueur au congé, ils se répartissaient comme suit : 24 % (groupe BB-0-12,5), 37,2 % (BB-12,5-25), 25,5 % (BB-25-50) et 13,4 % (BB-50). Quelques modifications de doses de bêta-bloqueurs ont dû être apportées au cours de la première année qui a suivi leur congé. Douze pour cent (12 %) des patients du groupe BB-50 ont été traités par la suite avec une dose de bêta-bloqueur égale ou inférieure à 25 % de celle visée. Par ailleurs, 4 % des patients assignés au groupe BB-12,5-25 ont reçu plus de 50 % de la dose visée.

La prise de bêta-bloqueurs, toutes doses confondues, était associée à une diminution de la mortalité de 45 % par rapport au groupe de patients n'ayant pas pris de bêta-bloqueur (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,33-0,55). Le nombre de sujets à traiter (NNT) calculé est de 10. Comparativement au groupe BB-50, l'analyse multivariée étendue n'a pas démontré de différence statistiquement significative du risque de décès dans les trois autres groupes de traitement aux bêta-bloqueurs (voir tableau II). Dans l'analyse multivariée étendue, des covariables supplémentaires étaient prises en compte, telles que la revascularisation à l'hôpital, les antécédents d'IM, de PAC, d'insuffisance cardiaque chronique, de MPOC, d'insuffisance rénale terminale ainsi que l'indice de masse corporelle.

La comparaison entre les patients ayant reçu une dose élevée de bêta-bloqueur (plus de 50 % de la dose visée) et ceux ayant reçu une faible dose (égale ou inférieure à 25 % de la dose visée), révélait que le RR non ajusté faisait état d'une diminution de la mortalité parmi les sujets prenant de faibles doses (RR non ajusté : 0,758; IC 95 % : 0,651-0,883,  $p = 0,0004$ ). L'analyse multivariée ajustée et celle étendue ajustée pour les variables supplémentaires ont également démontré une influence avantageuse des doses faibles sur la mortalité. Cependant, ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs (RR ajusté : 0,857; IC 95 % : 0,734-1,002,  $p = 0,05$ ; RR ajusté étendu : 0,889; IC 95 % : 0,754-1,048,  $p = 0,16$ ).

**Tableau I.** Caractéristiques des sujets stratifiées selon l'usage de bêta-bloqueurs\*

	Bêta-bloqueur au congé de l'hôpital		Dose de bêta-bloqueur (% de la dose visée)			
	Non N = 567 (8,5 %)	Oui N = 6115 (91,5 %)	BB- 0-12,5	BB- 12,5-25	BB- 25-50	B-50
Caractéristiques des patients						
Âge, M ± ÉT	65,1 ± 14,7	63,7 ± 13,5	64,5 ± 13,6	62,6 ± 13,6	64,0 ± 13,3	64,2 ± 13,1
Hommes, n (%)	349 (61,6)	4195 (68,6)	971 (67,1)	1555 (68,5)	1056 (68,5)	570 (70,5)
Race, n (%)						
Blanche	438 (77,2)	4851 (79,3)	1164 (80,4)	1792 (79,8)	1220 (79,2)	617 (76,3)
Noire	69 (12,2)	654 (10,7)	116 (8,0)	226 (10,1)	185 (12,0)	120 (14,8)
Comorbidités, n (%)						
Diabète	152 (26,9)	1985 (32,5)	399 (27,6)	688 (30,7)	533 (34,6)	336 (41,6)
Hypertension	357 (63,1)	4177(68,4)	857 (59,2)	1465 (65,3)	1131 (73,4)	666 (82,4)
Dyslipidémie	276 (48,8)	3336 (54,6)	723 (49,9)	1154 (51,4)	893 (58,0)	523 (64,8)
Antécédent d'infarctus du myocarde	115 (20,3)	1277 (20,9)	250 (17,3)	411 (18,3)	378 (24,6)	217 (26,9)
Insuffisance cardiaque	70 (12,4)	635 (10,4)	135 (9,3)	177 (7,9)	174 (11,3)	137 (17,0)
Pontage coronarien	69 (12,2)	815 (13,3)	143 (9,9)	238 (10,6)	240 (15,6)	178 (22,0)
AVC/ICT	58 (10,2)	640 (10,5)	133 (9,2)	199 (8,9)	183 (11,9)	115 (14,2)
MPOC	102 (18,0)	618 (10,1)	150 (10,4)	222 (9,9)	150 (9,7)	83 (10,3)
Fumeur actif	206 (36,9)	1997(33,1)	486 (33,9)	804 (36,2)	482 (32,0)	211 (26,5)
Caractéristiques de l'infarctus du myocarde						
STEMI, n (%)						
Thrombolyse	25 (12,4)	365 (13,6)	79 (11,0)	146 (14,6)	105 (16,1)	32 (10,8)
ICP primaire	147 (73,1)	2241 (83,3)	630 (87,9)	864 (86,3)	526 (80,8)	203 (68,4)
Revascularisation (ICP différée ou PAC)	41 (20,4)	444 (16,5)	105 (14,6)	149 (14,9)	115 (17,7)	71 (23,9)
NSTEMI, n (%)						
Thrombolyse	14 (3,8)	95 (7,5)	22 (3,0)	38 (3,1)	20 (2,2)	14 (2,7)
ICP primaire	126 (34,4)	1409 (41,2)	334 (45,7)	565 (45,4)	333 (37,5)	159 (31,1)
Revascularisation (ICP différée ou PAC)	84 (23,0)	1106 (32,3)	233 (31,9)	409 (32,9)	292 (32,8)	164 (32,0)
TAS à l'admission, mmHg	133,3 ± 31,2	141,0 ± 29,7	135,8 ± 27,5	140,1 ± 28,6	142,9 ± 30,6	148,7 ± 32,5
FC à l'admission, battements/min	82,9 ± 23,4	82,9 ± 21,2	81,3 ± 20,1	81,3 ± 20,2	84,2 ± 22,0	87,5 ± 23,6
Insuffisance cardiaque à l'admission	71 (12,5)	616 (10,1)	167 (11,5)	179 (8,0)	150 (9,7)	112 (13,8)
FEVG						
Médicaments au congé de l'hôpital, n (%)						
Métoprolol			923 (63,7)	1645 (73,2)	1052 (68,3)	522 (64,5)
Carvédilol			505 (34,9)	468 (20,8)	340 (22,1)	174 (21,5)
Aspirine	477 (84,1)	5708 (93,3)	1352 (93,4)	2099 (93,4)	1450 (94,1)	745 (92,1)
IECA/BRA	282 (49,7)	4150 (67,9)	899 (62,1)	1541 (68,6)	1084 (70,3)	581 (71,8)
Statine	404 (71,8)	5363 (87,8)	1246 (86,2)	2003 (89,2)	1330 (86,4)	726 (89,7)
Double thérapie antiplaquettaire	314 (55,4)	4246 (69,4)	997 (68,9)	1580 (70,3)	1074 (69,7)	546 (67,5)

Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral; BRA : bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine; ÉT : écart-type; FC : fréquence cardiaque; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; ICP : intervention coronarienne percutanée; ICT : ischémie cérébrale transitoire; IECA : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; M : moyenne; STEMI : infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique; NSTEMI : infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST; TAS : tension artérielle systolique

\*Adapté du tableau I de Goldberger et coll.<sup>1</sup>

**Tableau II.** Rapport de risque ajusté pour l'analyse primaire et l'analyse secondaire<sup>a</sup>

	Analyse pré-spécifiée					
	Univariée		Multivariée <sup>b</sup>		Analyse multivariée étendue	
	RR (IC 95 %)	p	RR (IC 95 %)	p	RR (IC 95 %)	p
<b>Analyse primaire</b>						
Comparaison avec l'absence de bêta-bloqueur						
BB-0-12,5 (n = 1448)	0,486 (0,385-0,614)	< 0,0001	0,530 (0,418-0,673)	< 0,0001	0,576 (0,379-0,877)	0,01
BB-12,5-25 (n = 2247)	0,395 (0,316-0,493)	< 0,0001	0,492 (0,392-0,617)	< 0,0001	0,562 (0,374-0,843)	0,005
BB-25-50 (n = 1541)	0,547 (0,437-0,685)	0,0009	0,593 (0,471-0,746)	< 0,0001	0,649 (0,435-0,970)	0,04
BB-50 (n = 809)	0,626 (0,487-0,806)	0,002	0,615 (0,475-0,797)	0,0002	0,666 (0,440-1,007)	0,05
Comparé à BB-50						
BB-0-12,5 (n = 1448)	0,776 (0,612-0,983)	0,05	0,862 (0,677-1,098)	0,23	0,865 (0,667-1,123)	0,28
BB-12,5-25 (n = 2247)	0,630 (0,503-0,789)	<0,0001	0,799 (0,635-1,005)	0,05	0,843 (0,664-1,071)	0,16
BB-25-50 (n = 1541)	0,873 (0,695-1,097)	0,49	0,963 (0,765-1,213)	0,75	0,975 (0,769-1,237)	0,84
<b>Analyse secondaire</b>						
≤ 25 % vs ≥ 50 %	0,758 (0,651-0,883)	0,0004	0,857 (0,734-1,002)	0,05	0,889 (0,754-1,048)	0,16

Abréviations : BB-0-12,5 : entre 0 % et 12,5 % de la dose visée; BB-12,5-25 : entre 12,5 % et 25 % de la dose visée; BB-25-50 : entre 25 % et 50 % de la dose visée; B-50 : >50 % de la dose visée; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; RR : rapport de risque

<sup>a</sup>Adapté du tableau II de Goldberger et coll.<sup>1</sup>

<sup>b</sup>Les variables utilisées dans l'analyse multivariée étaient : l'âge, le sexe, l'ethnicité blanche ou hispanique, les enzymes cardiaques, la fonction d'éjection ventriculaire gauche, le diabète, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST, la thérapie thrombolytique, l'intervention coronarienne percutanée, la durée de séjour et les autres médicaments prescrits au congé (aspirine, IECA/ARA, statines)

**Tableau III.** Variables utilisées dans les analyses multivariées

Variables communes aux ensembles 1 et 2	Ensemble 1	Ensemble 2 (étendu)
Âge	Fraction d'éjection ventriculaire	Âge (quadratique, cubique)
Ln (troponine)	Ethnicité (blanc)	Antécédents d'IM
Ln (LOS) (jours)	Ethnicité (hispanique)	
Sexe masculin		Antécédents de pontage aortocoronarien
Diabète		Revascularisation à l'hôpital
Hypertension		Antécédents de MPOC
Dyslipidémie		Antécédents d'IC chronique
STEMI		Antécédents de maladies rénales (phase terminale)
Thérapie thrombolytique		Antécédents d'accident cérébrovasculaire ou ischémique transitoire
Intervention coronaire percutanée		Présence de défibrillateur implantable
Intervention coronaire percutanée		IMC (IMC, quadratique, cubique)
Usage d'aspirine		
Usage IECA/ARA		
Usage de statines		

Abréviations : ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; IC : insuffisance cardiaque; IECA : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; IMC : indice de masse corporelle; STEMI : infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST; Ln : logarithme naturel; LOS : durée de séjour; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique

## Grille d'évaluation critique

<b>LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?</b>
<b>Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement?</b> Non. Durant l'hospitalisation, chaque patient recevait un bêta-bloqueur choisi par son médecin traitant. Toutefois, un appariement par score de propension a été réalisé afin d'obtenir des groupes ayant des caractéristiques similaires selon les variables ciblées.
<b>Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude?</b> Non. Des 7057 patients inclus dans le registre, 4,7 % d'entre eux sont décédés durant l'hospitalisation et 43 ont été perdus au suivi. Seuls les 6682 patients restants ont été pris en compte dans l'analyse des résultats.
<b>Le suivi des patients a-t-il été mené à terme?</b> Oui. Les pertes au suivi représentaient moins de 1 % des patients inscrits dans le registre.
<b>Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?</b> Il ne s'agit pas d'une étude à répartition aléatoire. Le patient a été analysé selon la dose de bêta-bloqueur prescrite lors de son congé. Ainsi, les changements de dose en cours d'étude n'ont pas été pris en considération. L'analyse des résultats ne tient pas compte des pertes au suivi.
<b>Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné?</b> Non, puisqu'il s'agit d'un registre.
<b>Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?</b> Non. Les groupes étaient très différents tant sur le plan du profil des comorbidités que des caractéristiques de l'IM. Les analyses multivariées et par score de propension ont permis de partiellement corriger pour ces différences.
<b>Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche?</b> Il est impossible de statuer sur cet aspect, d'autant que les profils de comorbidités varient énormément. De plus, la diversité des raisons entraînant le choix de la dose a probablement été la cause de la variété des choix.
<b>QUELS SONT LES RÉSULTATS?</b>
<b>Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?</b> L'usage de doses plus élevées (BB-50) n'a pas permis de démontrer une amélioration de la survie par rapport aux doses de bêta-bloqueurs plus faibles. En revanche, les résultats ont démontré que les patients ayant reçu un bêta-bloqueur au congé, toutes doses confondues, avaient 45 % moins de risque de décès que ceux n'ayant pas reçu ce traitement, avec un nombre de sujets à traiter (NNT) de 10.
<b>Quelle est la précision de l'effet évalué?</b> Les intervalles de confiance de rapport de risques (RR) pour l'analyse primaire comparant le groupe BB-50 aux trois autres groupes de traitement ne sont généralement pas étroits, ce qui diminue la précision de l'effet évalué. Le même constat peut être fait pour l'analyse secondaire comparant le groupe recevant des doses élevées de bêta-bloqueurs à celui recevant un bêta-bloqueur à faible dose.
<b>LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES?</b>
<b>Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?</b> Oui. Tout patient admis pour un épisode d'IM aigu a été inclus au registre. Il ne semblait pas y avoir d'autres critères d'inclusion ou d'exclusion. À cet égard, la population à l'étude représentait bien la population cible. La plupart des sites étaient américains avec un seul site canadien. Ceci reflète relativement bien la pratique nord-américaine. Cependant, les caractéristiques des groupes de patients jumelés par score de propension n'étaient pas disponibles.
<b>Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération?</b> Non. L'objectif primaire évaluant la mortalité toutes causes confondues était adéquat. Cependant, d'autres objectifs cliniques auraient dû être pris en considération, comme la mortalité cardiovasculaire, le taux de répétition de l'infarctus et des paramètres intermédiaires, tels que la fréquence cardiaque et la tension artérielle.
<b>Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs?</b> Non. L'usage de doses plus élevées n'a pas démontré d'avantage supérieur sur la survie comparativement à de plus faibles doses. On a néanmoins observé une tendance à une amélioration de la survie à de faibles doses de bêta-bloqueurs, sans que le résultat soit statistiquement significatif. Par ailleurs, bien que la littérature scientifique ne soit pas unanime à ce sujet, la prise de bêta-bloqueurs, toutes doses confondues, a été associée à une plus faible mortalité comparativement à l'absence de bêta-bloqueur. Il est toutefois difficile d'évaluer cliniquement les réelles retombées de la prise de bêta-bloqueurs, étant donné le manque de précision des résultats et les différents biais d'indication pouvant modifier les résultats.

## Discussion

Bien que les bêta-bloqueurs aient amélioré la survie globale des patients de l'étude, les doses plus élevées ne semblaient pas augmenter les chances de survie. Ce résultat nous amène à nous questionner sur les doses à viser pour les patients qui ont fait un IM.

L'étude OBTAIN comporte plusieurs points forts, dont sa grande taille d'échantillon de patients provenant de plusieurs centres, l'inclusion de patients ayant subi un ICP, le traitement médical relativement optimal des patients, l'évaluation de l'effet à plus long terme par rapport à d'autres études ainsi que la possibilité de généraliser les résultats à la population cible.

Cette étude présente cependant plusieurs limites. Puisqu'il s'agit d'un registre, la répartition des patients dans chaque groupe n'était pas faite de façon aléatoire. La décision de prescrire, ainsi que le choix de l'agent et de la dose, était laissée au médecin traitant selon le patient, sans être spécifiée à priori. Ceci a pu induire un biais d'indication : le médecin était peut-être plus enclin à prescrire une dose plus élevée aux patients plus malades, plus à risque ou aux patients n'ayant pas eu de reperfusion rapide par ICP. D'ailleurs, les caractéristiques des patients n'étaient pas réparties de façon

uniforme entre les groupes; il est donc bel et bien possible que les différences cliniques entre les patients aient dicté la dose de bêta-bloqueur. Il n'est pas exclu que l'état d'un patient plus malade soit aussi plus difficile à contrôler et que celui-ci soit plus enclin à mourir.

Le taux de reperfusion plus élevé dans le groupe de bêta-bloqueur à faible dose brouille aussi les pistes : est-ce que la différence de mortalité est due à la reperfusion? Heureusement, l'analyse multivariée présentée par la suite a tout de même permis de contrôler un grand nombre de variables potentiellement confondantes. Une certaine confusion résiduelle subsiste néanmoins en raison des variables confondantes qui n'ont pas été mesurées, notamment l'étendue de la maladie coronarienne et les valeurs atteintes de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle. Par ailleurs, l'analyse multivariée effectuée avec l'ensemble étendu des variables a permis de contrôler davantage de facteurs pertinents, notamment l'indice de masse corporelle, les antécédents d'IM et de PAC. Somme toute, les deux ensembles de variables utilisés pour les analyses multivariées ont l'avantage de prendre en compte beaucoup de variables qui étaient inégalement réparties entre les groupes et qui, pour certaines d'entre elles, avaient un effet indépendant sur la survie. De plus, l'analyse de sensibilité multivariée et du

score de propension étudiant la survie à trois ans continuait de démontrer que la pleine dose ne procurait aucun avantage supplémentaire. Il n'y a toutefois pas d'information sur le nombre de patients inclus dans cette analyse.

Soulignons un point négatif de l'analyse concernant la présentation des courbes de survie de Kaplan-Meier non ajustées. Compte tenu du nombre important de variables confondantes détecté par la présence de groupes non comparables et du possible biais d'indication, ces courbes ne permettent pas de tirer de conclusion.

Les analyses sont basées sur l'utilisation de la dose reçue au moment du congé, sans prise en compte des ajustements de doses subséquents, ce qui entraîne aussi un biais qu'il n'est malheureusement pas possible de contrôler. Comme chaque patient peut avoir une augmentation ou une diminution de sa dose au fil du temps, il est possible que certains patients aient été mal classés. Que le changement de dose ait eu lieu quelques semaines après la sortie d'hôpital ou deux ans plus tard influencera aussi l'importance du biais, mais cette information n'est pas disponible. Bien que les auteurs concluent que seule une minorité de patients ont eu une augmentation de dose, il n'y a malgré tout que 52,4 % des patients qui ont gardé la même dose après deux ans. L'ampleur des changements de doses n'est pas connue; reste à savoir si elle était suffisante pour entraîner un changement de catégorie de plusieurs patients. Ce genre de biais pourrait avoir pour effet de masquer ou de diminuer la force d'une association.

En ce qui concerne le suivi, la durée du suivi médian de 2,1 années semble un peu courte pour permettre l'évaluation de l'objectif primaire de survie. De plus, l'absence de paramètres cliniques, tels que la tension artérielle et la fréquence cardiaque, ajoute un point négatif à cette étude. La titration de la dose étant laissée au médecin traitant, aucune information n'est disponible sur la façon dont elle a été faite et les raisons pour lesquelles un changement de dose était nécessaire. Une analyse complète aurait nécessité la comparaison entre les groupes de la proportion de patients atteignant les cibles cliniques ou, minimalement, l'obtention des données sur la pression artérielle après le début du traitement. En effet, l'étude ne clarifie pas à quel point l'effet bénéfique des bêta-bloqueurs est lié à leur efficacité à réduire la pression artérielle et la fréquence cardiaque. D'ailleurs, à ce sujet, une méta-analyse d'essais à répartition aléatoire contrôlés laisse entendre qu'une relation existe entre la réduction de la fréquence cardiaque au repos et les avantages cliniques, entre autres sur la mortalité cardiaque et la mortalité toutes causes confondues<sup>18</sup>. En présentant l'atteinte des doses sans en présenter leur efficacité, les auteurs sont-ils passés à côté d'une partie de la réponse? L'absence de ces informations reste un point négatif qui empêche une analyse en profondeur et l'utilisation concrète de l'information fournie par cette étude. Il est aussi à noter que l'observance des patients à leur traitement n'a pas été mesurée; les effets de l'inobservance sont probablement plus importants lors d'omission de doses élevées de bêta-bloqueurs que lors d'omission de faibles doses.

Peu d'études se sont penchées sur les conséquences de doses considérées comme sous-thérapeutiques. En 1998, l'étude rétrospective de Barron démontrait une meilleure réduction de la mortalité cardiovasculaire dans le groupe recevant des

doses 50 % inférieures à celles visées. On observait dans ce groupe une tendance à une meilleure revascularisation et à une réduction de thrombolyse<sup>19</sup>. Selon l'étude de Grall et coll., l'utilisation de bêta-bloqueur en prévention secondaire de STEMI améliorerait la survie à un an seulement chez les patients souffrant de dysfonction ventriculaire; les doses 50 % supérieures à celles visées étaient plus efficaces que celles 50 % inférieures à la dose visée ou que l'absence de bêta-bloqueur. Certaines variables importantes étaient néanmoins exclues du modèle d'analyse malgré une distribution inégale entre les groupes<sup>16</sup>. Dans la présente étude, comme il n'y avait pas de stratification selon la dysfonction ventriculaire (fraction d'éjection moyenne entre 45 et 48 % à l'arrivée), il n'est pas possible de comparer les résultats avec ceux de l'étude de Grall.

Somme toute, les résultats de cette étude se veulent rassurants quant à la pratique actuelle, selon laquelle la plupart des patients ne reçoivent en général qu'une fraction des doses étudiées dans les essais cliniques. En effet, les paramètres hémodynamiques du patient ou des problèmes de tolérance empêchent souvent de titrer jusqu'aux doses visées. De plus, certains patients bénéficient possiblement d'un suivi moins étroit que d'autres, comme les patients ne présentant pas d'insuffisance cardiaque ou d'autres comorbidités, telles que la MPOC et le diabète.

## Conclusion

Bien que cette étude ne permette pas de conclure à une quelconque relation entre la dose de bêta-bloqueur après un IM et la mortalité, il semble d'emblée qu'il n'y ait pas d'effet délétère à en donner une dose plus faible. Il y aurait cependant un désavantage à ne pas en donner du tout. Cette étude permet d'établir l'équipose clinique, c.-à-d. qu'il n'est actuellement pas possible de déterminer à priori quelle dose est la meilleure en ce qui a trait au risque de décès. Il est possible qu'il n'existe pas de dose optimale unique pouvant convenir à tous les patients ayant subi un IM. Les doses pourraient plutôt être individualisées selon les paramètres cliniques, tels que la fréquence cardiaque, l'absence de symptômes angineux et la tolérance du patient.

## Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

## Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts actuel ou potentiel en relation avec le présent article.

## Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours Communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables et les collaborateurs. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

## Références

1. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, Liu L, Rosenberg Y, Prediman K et coll. Effect of beta-blocker dose on survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1431-41.
2. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7.
3. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur M, Toklu B, Katz SD et coll. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127:939-53.
4. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Malek I, Nyberg G et coll. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: A double-blind randomised trial. *Lancet* 1981; 2:823-7.
5. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA et coll. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78-140.
6. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR et coll. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e139-228.
7. National Institute for Health and Care Excellence, 2013. Myocardial infarction: cardiac rehabilitation and prevention of further MI. [en ligne] <https://www.nice.org.uk/guidance/cg172/resources/myocardial-infarction-cardiac-rehabilitation-and-prevention-of-further-mi-35109748874437> (site visité le 15 mars 2016).
8. ESC-STEMI Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA et coll. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33 :2569-619.
9. ESC-NSTEMI Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et coll. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016;37:267.
10. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA et coll. AHA/ACC secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2432-46.
11. Dargie H, Colucci W, Ford I, Lopez Sendon JL, Remme W, Sharpe N et coll. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1385-90.
12. ISIS-1 (First international study of infarct survival) collaborative group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1: First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986;2:57-66.
13. Viskin S, Kitzis I, Lev E, Zak Z, Heller K, Villa Y et coll. Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trials to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1327-32.
14. B-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction: I. Mortality results. *JAMA* 1982;247:1707-14.
15. Arnold SV, Spertus JA, Masoudi FA, Daugherty SL, Maddox TM, Li Y et coll. Beyond medication prescription as performance measures: optimal secondary prevention medication dosing after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1791-801.
16. Grall S, Biere L, Le Nezet M, Bouvier JM, Lucas-Chauvelon P, Richard C et coll. Relationship between beta-blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor dose and clinical outcome following acute myocardial infarction. *Circ J* 2015;79:632-40.
17. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, Dyer A, Greenland P, Rosenberg Y et coll. Post-myocardial infarction beta-blocker therapy: the bradycardia conundrum. Rationale and design for the Pacemaker & beta-blocker therapy post-MI (PACE-MI) trial. *Am Heart J* 2008;155:455-64.
18. Cucherat, M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2007;28:3012-9.
19. Barron H, Viskin S, Lundstrom R, Swain B, Truman A, Wong C et coll. B-Blocker dosages and mortality after myocardial infarction: data from a large health maintenance organization. *Arch Intern Med* 1998;158:449-53.

## Évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de l'idarucizumab pour renverser l'effet anticoagulant du dabigatran

Caroline Lalonde<sup>1,2,3</sup>, Pharm.D., M.Sc., Mariane Poitras<sup>1,2,4</sup>, Pharm.D., M.Sc., Charles Boudreau<sup>1,2,5</sup>, Pharm.D., M.Sc.

<sup>1</sup>Candidat au programme de maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Résident en pharmacie au moment de la rédaction, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Ouest-Hôpital du Suroît, Salaberry-de-Valleyfield (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>5</sup>Pharmacien, Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 9 septembre 2016; Accepté après révision par les pairs le 23 janvier 2017

**Titre :** *Idarucizumab for Dabigatran Reversal*. N Engl J Med 2015;373:511-20<sup>1</sup>.

**Auteurs :** Pollack CV Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA et coll.

**Commanditaires :** Cette étude a été financée par Boehringer Ingelheim, qui a participé à la conception et au déroulement de l'étude.

**Cadre de l'étude :** Le dabigatran éxexilate, une prodrogue rapidement absorbée et convertie en dabigatran, est un anticoagulant oral direct indiqué au Canada, entre autres, pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) associés à la fibrillation auriculaire non valvulaire ainsi que pour la prévention et le traitement des thromboembolies veineuses (TEV) et des embolies pulmonaires (EP)<sup>2</sup>. Cet anticoagulant agit comme inhibiteur direct de la thrombine en se liant à celle-ci<sup>2</sup>. Les saignements dus à un anticoagulant sont un effet indésirable possible et potentiellement dangereux. Les études de l'utilisation du dabigatran pour la fibrillation auriculaire et pour le traitement de l'EP et de la TEV ont observé un taux supérieur de saignements gastro-intestinaux et un taux inférieur de saignements intracrâniens sous l'action du dabigatran dosé à 150 mg comparativement à la warfarine<sup>3-5</sup>. En cas de saignements graves et actifs, l'effet des anticoagulants directs ne peut pas être renversé avec de la vitamine K, contrairement à la warfarine. La prise en charge actuelle de ces saignements est donc limitée (tableau I)<sup>2,6-8</sup>. Lors d'une procédure urgente, les anticoagulants directs ont encore une fois le désavantage d'avoir une action qui ne peut pas être renversée rapidement. Ainsi, selon les paramètres pharmacocinétiques du dabigatran (tableau II), il faut habituellement attendre de 24 à 120 heures entre la dernière dose de dabigatran et l'intervention médicale, suivant le risque de saignement lié à la procédure ainsi que l'état de la fonction rénale du patient<sup>7,9</sup>. Une procédure urgente ne laisse donc pas suffisamment de temps au médicament pour s'éliminer et augmente ainsi le risque hémorragique du patient. À l'opposé, un retard de la procédure peut aussi entraîner des risques pour le patient. Ainsi, une molécule capable de renverser l'effet du dabigatran de manière rapide, efficace et sécuritaire a sa place dans l'arsenal thérapeutique. L'idarucizumab est un fragment d'anticorps monoclonal de souris humanisé et purifié (Fab), développé par Boehringer Ingelheim, qui lie sélectivement et exclusivement le dabigatran avec une affinité environ 350 fois supérieure à celle de la thrombine pour le dabigatran<sup>10,11</sup>. L'idarucizumab lie autant le dabigatran libre que le dabigatran lié à la thrombine pour neutraliser son effet. Dans les études de phase I de Glund et coll., l'idarucizumab a été administré à des doses de 1 à 5 g à des sujets sains ainsi qu'à des hommes et des femmes d'âge et de fonction rénale différents<sup>12-14</sup>. Ces études ont montré que l'idarucizumab renversait l'effet anticoagulant du dabigatran de façon immédiate, complète et dose dépendante. L'objectif de cette étude de phase III REVERSSal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran (RE-VERSE AD) est donc d'examiner l'efficacité et l'innocuité de l'idarucizumab pour renverser l'effet anticoagulant du dabigatran chez des patients présentant des saignements incontrôlables, qui mettent en danger leur vie ou nécessitant une chirurgie urgente ou une procédure invasive pour laquelle une hémostase est requise.

**Protocole de recherche :** Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, non comparative, multicentrique et multinationale avec deux groupes de patients. Cette publication correspond à une analyse provisoire qui inclut les 90 premiers sujets de l'étude RE-VERSE AD. Au terme de cette étude, les investigateurs ont pour objectif de recruter 300 sujets provenant de 400 sites dans 38 pays différents.

**Patients :** Cette étude comprend deux groupes (groupe A et groupe B) de sujets âgés d'au moins 18 ans, placés sous dabigatran et nécessitant un renversement de leur anticoagulation. Les sujets du groupe A ont un saignement franc, incontrôlable ou menaçant la vie, dont la gravité est jugée par le clinicien de l'équipe traitante. Les sujets qui présentent un saignement mineur pouvant être contrôlé avec des soins de soutien, ceux ne présentant pas de signe de saignement et ceux avec une hypersensibilité connue au médicament étudié sont exclus du groupe A. Les sujets du groupe B sont ceux nécessitant une chirurgie ou une

Pour toute correspondance : Caroline Lalonde, Hôpital du Suroît, 150, rue Saint-Thomas, Salaberry-de-Valleyfield (Québec) J6T 6C1, CANADA; Téléphone : 450 371-9920 poste 2060; Courriel : caroline.lalonde.ci.ssmo16@ssss.gouv.qc.ca

**Tableau I.** Prise en charge actuelle des saignements modérés à sévères survenant chez un patient sous dabigatran<sup>2,6-8</sup>**Prise en charge**

Traitements symptomatiques et soutien hémodynamique

Administration de produits sanguins

Charbon activé<sup>a</sup>

Acide tranexamique

Hémodialyse<sup>b</sup>Concentrés de facteurs de coagulation<sup>c</sup>Concentré de complexe de prothrombine activés (p. ex. : FEIBA<sup>MD</sup>)

Facteur VIIa recombinant

Concentré de complexes de prothrombine

<sup>a</sup>Le charbon activé doit être administré dans les deux heures qui suivent l'ingestion de dabigatran<sup>b</sup>L'hémodialyse n'est que partiellement efficace, puisqu'elle élimine environ 60 % du dabigatran plasmatique après deux ou trois heures<sup>c</sup>Leur utilisation pour renverser l'effet anticoagulant du dabigatran n'a pas été démontrée**Tableau II.** Paramètres pharmacocinétiques du dabigatran<sup>2</sup>

Paramètre	Valeur
Tmax	0,5 à 2 heures
Demi-vie d'élimination chez des sujets sains	12 à 14 heures
Demi-vie d'élimination <sup>a</sup> chez des sujets avec ClCr entre 30 et 50 ml/min	18 heures
Liaison aux protéines plasmatiques	35 %
Biodisponibilité orale	6,5 %

Abréviations : ClCr : clairance de la créatinine; Tmax : temps pour atteindre la concentration maximale

<sup>a</sup>Les données de clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min ne sont pas mentionnées ici, puisqu'on devrait éviter d'administrer ce médicament à des sujets souffrant d'une telle insuffisance rénale.

procédure invasive qui ne peut pas être retardée de plus de huit heures et pour laquelle une hémostase normale est requise. Les sujets nécessitant une procédure ou une chirurgie élective, ceux nécessitant une procédure engendrant un faible risque de saignement et ceux avec une hypersensibilité connue au médicament étudié sont exclus du groupe B. Tous les sujets, ou leur représentant autorisé par la Loi, ont donné leur consentement écrit.

**Interventions :** Les sujets des groupes A et B reçoivent le même traitement, soit une dose fixe de 5 g d'idarucizumab intraveineux. Cette dose est administrée en deux perfusions de 50 ml contenant chacune 2,5 g d'idarucizumab, données dans un intervalle maximal de 15 minutes. La dose de 5 g a été calculée pour renverser la charge corporelle totale de dabigatran, qui a été associée au 99<sup>e</sup> percentile des niveaux de dabigatran dans l'étude RE-LY<sup>3</sup>.

**Points évalués :** L'objectif primaire consiste à observer le pourcentage maximal du renversement de l'effet anticoagulant du dabigatran, qui sera déterminé à tout moment dès la fin de la première perfusion et pendant les quatre heures qui suivent l'administration de la seconde perfusion d'idarucizumab. Un laboratoire central a mesuré l'effet anticoagulant avec le temps de thrombine diluée (dTT) ou le temps de coagulation à l'écarine (ECT). Ces analyses ont été retenues étant donné leur niveau élevé de corrélation avec les concentrations de dabigatran non lié. Les objectifs secondaires de l'étude sont divisés en deux catégories : d'une part les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques établis à l'aide d'échantillons sanguins prélevés avant et après la première dose d'idarucizumab, puis entre dix et trente minutes et une, deux, quatre, douze et vingt-quatre heures après la deuxième dose et, d'autre part, les paramètres cliniques. Les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques comprennent la proportion de sujets avec un dTT ou un ECT normalisé dans les quatre premières heures qui suivent l'administration de l'idarucizumab et la réduction de la concentration de dabigatran non lié. Les objectifs cliniques secondaires comprennent notamment, pour le groupe A, le temps de retour à l'hémostase et, pour le groupe B, l'hémostase périopératoire selon le jugement du clinicien soit : normal, légèrement anormal, modérément anormal ou sévèrement anormal. De plus, les patients des deux groupes ont subi une évaluation des événements indésirables ainsi que des événements thrombotiques et des décès (d'origine vasculaire et non vasculaire) jusqu'à 90 jours après l'administration d'idarucizumab. Un comité indépendant a effectué l'évaluation des événements thrombotiques ainsi que des décès.

**Résultats :** Entre juin 2014 et février 2015, 90 sujets provenant de 184 sites différents situés dans 35 pays ont été inclus dans l'étude et ont été soumis à une analyse provisoire. Cette analyse concernait 51 sujets du groupe A et 39 sujets du groupe B. Plus de 90 % de ces patients recevaient le dabigatran pour la prévention des AVC associés à la fibrillation auriculaire. Il

**Tableau III.** Caractéristiques cliniques des patients à l'étude<sup>a</sup>

Caractéristiques <sup>b</sup>	Groupe A (n = 51)	Groupe B (n = 39)	Total (n = 90)
Âge – années			
Médiane	77,0	77,0	76,5
Étendue	48 à 93	56 à 93	48 à 93
Homme – n (%)	32 (63)	18 (46)	50 (56)
Ethnie <sup>c</sup> – n (%)			
Asiatique	5 (10)	1 (3)	6 (7)
Hawaïen ou îles du Pacifique	3 (6)	3 (8)	6 (7)
Caucasien	43 (84)	35 (90)	78 (87)
Poids – kg			
Médiane	70,5	73,0	71,9
Étendue	42,4 à 127,5	49,5 à 116,0	42,4 à 127,5
Clairance de la créatinine <sup>d</sup>			
Valeur – ml/min			
Moyenne	59 ± 33	65 ± 36	62 ± 35
Médiane	54	60	58
Étendue	16 à 187	11 à 171	11 à 187
Distribution – n (%)			
< 30 ml/min	5 (10)	7 (18)	12 (13)
30 à < 50 ml/min	14 (27)	6 (15)	20 (22)
50 à < 80 ml/min	16 (31)	11 (28)	27 (30)
≥ 80 ml/min	6 (12)	9 (23)	15 (17)
Données manquantes	10 (20)	6 (15)	16 (18)
Dose de dabigatran – n (%)			
150 mg deux fois par jour	14 (27)	15 (38)	29 (32)
110 mg deux fois par jour	34 (67)	24 (62)	58 (64)
75 mg deux fois par jour	1 (2)	0 (0)	1 (1)
Autre	2 (4)	0 (0)	2 (2)
Indication du dabigatran – n (%)			
Fibrillation auriculaire	47 (92)	39 (100)	86 (96)
Thromboembolie veineuse	1 (2)	0 (0)	1 (1)
Autre	3 (6)	0 (0)	3 (3)
Temps depuis la dernière dose de dabigatran			
Médiane – heures	15,2	16,6	15,4
Distribution – n (%)			
< 12 heures	17 (33)	15 (38)	32 (36)
12 à < 24 heures	21 (41)	10 (26)	31 (34)
24 à 48 heures	12 (24)	10 (26)	22 (24)
≥ 48 heures	1 (2)	4 (10)	5 (6)
dTT élevé au départ – n (%)	40 (78)	28 (72)	68 (76)
ECT élevé au départ – n (%)	47 (92)	34 (87)	81 (90)
Type de saignement <sup>e</sup> – n (%)			
Intracrânien	18 (35)	—	18 (20)
Traumatique	9 (18)	—	9 (10)
Gastro-intestinal	20 (39)	—	20 (22)
Autre	11 (22)	—	11 (12)

Abréviations : dTT : temps de thrombine diluée; ECT : temps de coagulation à l'écarine.

<sup>a</sup>Adapté de l'article original, autorisation obtenue du *N Engl J Med*<sup>1</sup>

<sup>b</sup>Le signe ± fait référence à l'écart type

<sup>c</sup>L'ethnie était rapportée par le patient

<sup>d</sup>La clairance de la créatinine était estimée avec l'équation de Cockcroft-Gault

<sup>e</sup>Les patients pouvaient avoir plus d'un type de saignement

faut noter qu'environ deux patients sur trois recevaient le dabigatran à la dose réduite de 110 mg deux fois par jour, qui est associée à un risque moindre de saignement<sup>3</sup>. L'âge médian était de 76,5 ans, et la clairance de la créatinine médiane était de 58 ml/min. Le temps médian depuis la dernière prise d'une dose de dabigatran rapporté par les patients était de 15,4 heures. Le détail des caractéristiques des patients est présenté au tableau III. Le suivi prévu était d'une durée d'un mois.

Dans les minutes qui ont suivi la première dose d'idarucizumab, on a observé un pourcentage maximal médian de renversement de l'effet anticoagulant du dabigatran de 100 % (intervalle de confiance à 95 % [95 %] : 100 – 100) chez 68 des 90 patients (soit 40 du groupe A et 28 du groupe B) pour le dTT et chez 81 des 90 patients (soit 47 du groupe A et 34 du groupe B) pour l'ECT. Le dTT a été normalisé chez 98 % des sujets du groupe A et chez 93 % des sujets du groupe B. L'ECT, quant à lui, a été normalisé respectivement chez 89 % et 88 % des sujets évalués. Cet effet s'est maintenu durablement. En effet, 12 et 24 heures après la deuxième dose d'idarucizumab, 90 % des sujets du groupe A et 81 % des sujets du groupe B avaient un dTT sous la limite supérieure de la normale. En ce qui concerne l'ECT, sa valeur était sous la limite supérieure de la normale après 12 et 24 heures, respectivement chez 72 % et 54 % des sujets du groupe A et B. Quant aux paramètres cliniques, le temps médian d'arrêt du saignement dans le groupe A était de 11,4 heures chez les 38 sujets pour qui l'évaluation de ce paramètre par les cliniciens traitants était possible.

Parmi les 39 patients du groupe B, deux étaient trop instables hémodynamiquement pour subir une intervention, malgré l'idarucizumab. Un autre patient a évité la dialyse grâce à l'idarucizumab à la suite d'un surdosage de dabigatran. Les 36 autres patients ont subi leur procédure : 33 d'entre eux (92 %) ont conservé une hémostase normale durant l'intervention tandis que les trois autres patients avaient une hémostase peu ou modérément anormale.

Au départ, les concentrations plasmatiques médianes de dabigatran non lié étaient de 84 ng/ml dans le groupe A et de 76 ng/ml dans le groupe B. Après l'administration de la première infusion de 2,5 g d'idarucizumab, ces concentrations ont chuté sous la valeur seuil de 20 ng/ml (considérée comme n'ayant que peu ou pas d'activité anticoagulante) chez tous les patients sauf un. La concentration plasmatique de dabigatran non lié se situait encore sous ce seuil chez 77 des 83 patients (93 %) évalués 12 heures après la deuxième infusion et chez 62 des 78 patients (79 %) évalués 24 heures après la deuxième infusion.

Quatre heures après la deuxième infusion, la concentration plasmatique moyenne d'idarucizumab avait diminué de 80 % par rapport au pic observé entre 10 et 30 minutes après l'administration. Douze (12) heures et 24 heures après la deuxième infusion, la concentration plasmatique avait chuté respectivement à moins de 3 % et 1 % du pic.

Sur le plan de l'innocuité, 21 effets indésirables graves ont été rapportés (13 patients du groupe A et 8 patients du groupe B), dont 18 décès et cinq événements thrombotiques. Cinq des 18 décès rapportés dans les deux groupes étaient dus à un événement hémorragique. Selon les auteurs, les décès survenus dans les 96 heures après l'administration de la molécule semblaient être dus à des raisons d'hospitalisation et non à l'idarucizumab. Chez tous les sujets ayant subi un événement thrombotique, l'anticoagulation n'avait pas encore été reprise au moment de cet événement. Un AVC ischémique survenu 26 jours après le traitement d'une patiente du groupe B a été le seul décès causé par une condition thrombotique.

## Grille d'évaluation critique

### LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?

**Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement?** NON. Il s'agit d'une étude de cohorte prospective. Il n'y a donc pas d'assignation aléatoire. L'étude porte sur un seul traitement, et il n'y a qu'un seul groupe de traitement séparé en deux sous-groupes assignés selon la condition clinique des sujets. Tous les sujets reçoivent une dose fixe de 5 g d'idarucizumab intraveineux. Il n'aurait pas été éthique d'avoir un groupe comparateur avec placebo, puisque des études préliminaires avaient démontré que l'idarucizumab renversait l'activité du dabigatran. Au moment d'entreprendre l'étude, l'administration de complexe prothrombotique constituait le traitement standard. Par contre, cette approche ne s'est pas montrée efficace pour renverser l'activité du dabigatran<sup>6</sup>. Il est donc adéquat qu'il n'y ait pas de comparateur, puisque l'utilisation d'un placebo aurait entraîné un risque pour les sujets et qu'aucune autre molécule efficace n'avait été étudiée au début de l'étude.

**Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude?** NON. Parmi les 90 sujets inclus dans cette analyse provisoire, 22 sujets avaient un dTT dans les limites de la normale, et neuf sujets avaient également un ECT normal. Ces sujets ont tout de même participé à l'étude et ont reçu l'idarucizumab, mais ils ont été exclus des analyses d'efficacité. Il est également important de préciser que les résultats de ces tests de laboratoire n'étaient pas disponibles au moment de la décision d'administrer le traitement.

**Le suivi des patients a-t-il été mené à terme?** OUI. Le suivi prévu était d'une durée minimale d'un mois ou jusqu'au décès du patient. Le suivi de deux sujets n'a pas été mené à terme. Le premier a retiré son consentement tandis que le second a refusé les suivis afin de recevoir des soins palliatifs. Le suivi de l'ensemble des autres sujets était complet.

**Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?** NON. Les patients ayant initialement reçu l'idarucizumab, qui avaient un dTT ou un ECT de base normal, n'ont pas été inclus dans l'analyse. Il n'était pas possible d'effectuer une analyse en intention de traiter étant donné le protocole de recherche de l'étude.

**Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné?** NON. C'est une étude qui porte sur un seul traitement. Par contre, au moment de décider d'administrer l'idarucizumab, les cliniciens ne connaissent pas le résultat du test de coagulation du laboratoire central.

**Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?** Non applicable. Il n'y a pas de groupe comparateur. Les sujets des groupes A et B sont répartis selon leur condition clinique et ils sont donc forcément différents.

**Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche?** Non applicable. Bien que l'utilisation de produits sanguins diffère entre les deux groupes (64,7 % dans le groupe A comparativement à 43,6 % dans le groupe B), cette différence s'explique par la définition de départ des groupes.

## QUELS SONT LES RÉSULTATS?

**Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?** L'objectif primaire, qui visait le pourcentage maximal de renversement médian de l'effet anticoagulant du dabigatran, est atteint à 100 % (IC 95 % : 100 – 100). Le pourcentage maximal médian de renversement de l'effet anticoagulant du dabigatran (mesuré par le dTT ou le ECT) était donc total dans les quatre heures qui ont suivi la seconde infusion d'idarucizumab, et cet effet était évident dans les minutes qui ont suivi la première dose. Par contre, étant donné qu'il s'agit du pourcentage médian, il faut également prendre en considération les pourcentages de normalisation du dTT et de l'ECT. Le dTT a été normalisé chez 98 % des sujets du groupe A et 93 % des sujets du groupe B, et l'ECT a été normalisé chez respectivement 89 % et 88 % de ces sujets. L'effet s'est amenuisé avec le temps; 12 et 24 heures après la deuxième infusion d'idarucizumab, le dTT était sous la limite supérieure de la normale chez 90 % des sujets du groupe A et 81 % des sujets du groupe B, et l'ECT était sous la limite supérieure de la normale chez respectivement 72 % et 54 % des sujets du groupe A et B.

**Quelle est la précision de l'effet évalué?** Pour l'objectif primaire, qui est le pourcentage maximal de renversement de l'effet anticoagulant du dabigatran, le résultat médian est de 100 % (IC 95 % : 100 – 100). Cet intervalle de confiance montre donc une précision élevée. Par contre, il s'agit d'une moyenne, et ce résultat doit être interprété de façon prudente. L'article ne mentionne pas non plus la proportion de dTT, d'ECT ou des deux qui a été prise en compte pour faire ce calcul.

## LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES?

**Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?** Sur la base des critères d'inclusion et des caractéristiques des participants à l'étude (voir tableau III), il est possible de dire que les résultats pourraient s'appliquer à une population similaire à celle rencontrée dans la pratique. La majorité des patients utilisaient la dose de dabigatran de 110 mg deux fois par jour, ce qui est notamment utilisé pour les patients âgés de plus de 80 ans ou pour ceux présentant un risque plus élevé de saignement, tels que les patients âgés de plus de 75 ans avec au moins un facteur de risque de saignement<sup>2</sup>. La population étudiée correspond donc bien aux patients pour qui on voudrait utiliser un antidote. Par contre, la détermination de ces patients présente quelques difficultés. Dans l'étude, 22 des 90 patients avaient un dTT normal et, de ces patients, neuf avaient également un ECT normal. L'avantage d'administrer l'antidote à ces patients est incertain, et ces derniers n'ont pas été inclus dans l'analyse d'efficacité.

**Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération?** OUI. Les paramètres cliniques pertinents et dont l'évaluation est possible dans une étude de cohorte sans groupe contrôle ont été pris en considération. Par contre, il s'agit de paramètres d'évaluation secondaires.

**Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs?** Il y a une relation évidente entre la diminution de la fraction libre du dabigatran et la normalisation du dTT et de l'ECT. De plus, une concentration plasmatique de dabigatran inférieure à 20 ng/ml (qui est considérée comme n'ayant que peu ou pas d'activité anticoagulante) a été atteinte par 93 % des patients, 12 heures après la deuxième infusion et par 79 %, 24 heures après la deuxième infusion. Bien qu'il n'y ait pas de groupe contrôle, les données pharmacocinétiques démontrent un avantage significatif de l'idarucizumab pour les patients ayant des valeurs élevées de dTT et d'ECT.

## Discussion

L'étude RE-VERSE AD est la première étude de phase III évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'idarucizumab. En effet, aucune autre étude de phase III n'a encore publié de résultats sur les antidotes des anticoagulants oraux directs. Les résultats de l'analyse provisoire de l'étude RE-VERSE AD démontrent que l'idarucizumab renverse l'effet anticoagulant du dabigatran en normalisant le dTT et l'ECT. Étant donné qu'il n'aurait pas été éthique d'avoir un groupe comparateur, les paramètres cliniques évalués ne peuvent pas être interprétés de la même manière que dans une étude avec placebo. Par contre, les résultats de paramètres pharmacocinétiques démontrent l'efficacité de l'idarucizumab pour neutraliser le dabigatran.

Il est possible de souligner quelques forces de cette étude. Tout d'abord, les tests sanguins étaient tous analysés par un même laboratoire central, ce qui évite les variations existant entre les laboratoires et qui augmente la validité des résultats. Ensuite, l'ECT et le dTT sont des tests qui corrélaient avec les niveaux plasmatiques de dabigatran non lié<sup>10</sup>. En outre, bien que l'étude RE-VERSE AD ne rapporte pas de résultats cliniques, dans l'étude RE-LY, les concentrations plasmatiques de dabigatran corrélaient avec le risque hémorragique et d'AVC ischémique<sup>3</sup>. Enfin, la souplesse des critères d'inclusion et d'exclusion reflète bien le contexte dans lequel l'idarucizumab pourrait être utilisé dans la pratique.

Il faut néanmoins mentionner certaines faiblesses de cette étude. Au moment de la publication des résultats de l'analyse provisoire, le nombre de patients étudiés était peu élevé. De plus, la majorité des patients étaient des hommes (56 %) caucasiens (87 %) ce qui pourrait limiter l'application des résultats à certains patients. Pour ce qui est de l'observance des patients, le temps médian depuis la dernière dose était de 15,4 heures, et seulement 36 % des patients avaient pris leur dernière dose de dabigatran dans les 12 dernières heures. Ainsi, puisque le dabigatran a une

demi-vie d'élimination de 12 à 14 heures chez les sujets sains, l'effet de l'intervalle de temps depuis la dernière dose a pu influencer les résultats<sup>2</sup>. Il est aussi important de noter que la mise en marché de l'idarucizumab est effectuée par la même compagnie pharmaceutique qui commercialise le dabigatran au Canada, soit Boehringer Ingelheim.

Un des défis cliniques associé à l'utilisation de l'idarucizumab est sa durée d'action. En effet, une augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran a été observée chez six et seize patients respectivement 12 heures et 24 heures après la dernière infusion de l'antidote. Cette élévation des concentrations du dabigatran non lié était également associée à une élévation des temps de coagulation et pourrait refléter une redistribution du dabigatran extravasculaire dans le compartiment intravasculaire. La façon de gérer la situation de ces patients est encore à déterminer, et l'effet d'une dose supplémentaire d'idarucizumab n'a pas été évalué. De plus, la dose de 5 g est la seule à avoir été étudiée. Dans cette étude, les 22 patients présentant un dTT normal avant l'administration de l'antidote présentaient une meilleure clairance de la créatinine que les patients ayant des résultats élevés aux paramètres de coagulation initiaux (67 ml/min comparativement à 48 ml/min). Cette étude n'a pas évalué l'utilité de donner une troisième infusion à des patients souffrant d'insuffisance rénale. De plus, bien que l'élimination rénale de l'idarucizumab soit plus faible chez les patients présentant une clairance inférieure à 50 mL/min, la dose ne nécessite pas d'ajustement particulier<sup>13</sup>.

Une autre difficulté clinique lors de l'utilisation de l'idarucizumab concerne le ciblage des patients pouvant en bénéficier, c'est-à-dire ceux ayant au départ une augmentation du dTT ou de l'ECT. Dans l'analyse provisoire de RE-VERSE AD, 22 patients (11 dans chaque groupe) avaient un dTT normal et ont reçu malgré tout de l'idarucizumab. De ces patients, neuf avaient aussi un ECT normal. Dans un contexte clinique, l'identification de ces patients n'est pas possible si le dTT ou l'ECT n'est pas

disponible rapidement. Sur cet aspect, cette étude reflétait donc la pratique clinique courante. En effet, comme cela s'est passé dans l'étude, la décision d'administrer l'idarucizumab en situation d'urgence devra initialement se faire grâce à l'histoire médicale du patient et non selon les tests de laboratoires, étant donné le délai d'obtention des résultats.

La population pour laquelle l'idarucizumab a été étudié reflète bien les patients qui bénéficieront de cet antidote. Pour ce qui est de l'innocuité, l'idarucizumab n'a pas démontré d'effet procoagulant et semblait bien toléré, mais le faible nombre de patients inclus dans cette analyse provisoire pourrait ne pas permettre la détection de certains effets indésirables. Par contre, ce produit contient du sorbitol, ce qui peut engendrer des réactions importantes chez les patients souffrant d'une intolérance héréditaire au fructose<sup>15</sup>. La production d'anticorps anti-idarucizumab a également été rapportée dans la littérature scientifique. Toutefois, aucune réaction d'hypersensibilité et aucun effet sur la pharmacocinétique ou sur l'efficacité de l'idarucizumab n'ont été observés chez les sujets ayant développé ces anticorps<sup>15</sup>. Le pharmacien aura assurément un rôle important à jouer afin d'optimiser son utilisation, tant sur le plan de l'efficacité que d'un point de vue pharmacoéconomique. Considérant le coût élevé de cet agent, soit un peu plus de 2000 \$ pour la dose de deux infusions, son usage clinique devra se concentrer sur les situations d'urgence pour lesquelles il a été étudié. En revanche, il n'a pas été possible de démontrer l'avantage de l'utilisation de cet antidote pour devancer une chirurgie élective chez un patient sous dabigatran, l'idarucizumab ne devrait donc pas être préconisé dans cette situation. Il faut également noter que l'utilisation de l'idarucizumab pour les patients présentant un surdosage intentionnel ou non intentionnel au dabigatran lorsqu'il n'y a pas de saignement majeur n'a pas été étudiée.

## Conclusion

Au moment de la rédaction de cet article, l'idarucizumab avait reçu une autorisation conditionnelle de mise en marché par Santé Canada en attente d'études supplémentaires. L'idarucizumab est commercialisé sous le nom de Praxbind<sup>MD</sup> comme antidote au dabigatran éxexilate pour neutraliser rapidement ses effets anticoagulants en vue d'une chirurgie ou d'une intervention d'urgence ou en présence d'une hémorragie non maîtrisée ou menaçant le pronostic vital de l'adulte<sup>16</sup>. L'étude RE-VERSE AD permettra, à terme, de tirer des conclusions plus solides grâce à l'analyse des 300 sujets prévus initialement. Néanmoins, l'analyse provisoire est rassurante quant à l'innocuité de cette molécule et témoigne de son efficacité pour rétablir les marqueurs de la coagulation sanguine dans les valeurs normales.

## Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

## Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts actuel ou potentiel avec le présent article.

## Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours de Communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables et collaborateurs. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

## Références

1. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA et coll. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015; 373:511-20.
2. Boehringer Ingelheim. Monographie du dabigatran (Pradaxa). Burlington, Ontario. Août 2016.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et coll. RE-LY steering committee and investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
4. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H et coll.; RE-COVER study group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
5. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P et coll.; RE-COVER II trial investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764-72.
6. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-9.
7. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med* 2013;368:2113-24.
8. Levy JH, Fararoni D, Spring IL, Douketis JD, Samama CM. Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting. *Anesthesiology* 2013;118:1466-74.
9. Wood B, Sholzberg M, Ackery A. Direct oral anticoagulants and the bleeding patient. *CMAJ* 2016;188:215.
10. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med* 2013;368:2113-24.
11. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M et coll. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemostasis* 2010;110:1116-27.
12. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J et coll. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013;121:3554-62.
13. Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, Schmohl M, van Ryn J et coll. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemostasis* 2015;113:943-51.
14. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Moschetti V, Haazen W, De Smet M et coll. Idarucizumab, a specific antidote for dabigatran: immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in elderly and renally impaired subjects. *Blood* 2014;124:344.
15. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, Van Ryn J et coll. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet* 2015;386:680-90.
16. Boehringer Ingelheim. Monographie de l'idarucizumab (Praxbind). Burlington, Ontario. Avril 2016.
17. Santé Canada. Autorisation avec conditions de Praxbind<sup>MD</sup> (idarucizumab). [en ligne] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/notices-avis/conditions/praxbind\\_dhcp\\_lapds\\_182503-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/notices-avis/conditions/praxbind_dhcp_lapds_182503-fra.php) (site visité le 2 août 2016).