



# Minerva

Evidence-Based Medicine pour la première ligne

## Sommaire avril 2019 volume 18 n° 3

### Analyses

- En prévention cardiovasculaire dite secondaire : ajouter du rivaroxaban à l'aspirine ?  
Pierre Chevalier 28
- Intérêt du linaclotide pour la constipation idiopathique chronique ?  
Pierre Chevalier 33

### Analyses brèves

- La vertébroplastie au ciment acrylique garde-t-elle un intérêt en cas de tassement vertébral ostéoporotique ?  
Jean-Jacques Rombouts 37

# En prévention cardiovasculaire dite secondaire : ajouter du rivaroxaban à l'aspirine ?

## Référence

Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118

## Analyse de

Pierre Chevalier, médecin généraliste

## Question clinique

Chez des sujets adultes présentant une pathologie cardiovasculaire stable (coronaropathie stable, artériopathie périphérique ou carotidienne), quelle est l'efficacité préventive comparative de l'administration quotidienne de rivaroxaban (2 x 2,5 mg) plus aspirine (100 mg) versus rivaroxaban (2 x 5 mg) et versus aspirine (100 mg) pour un critère composite (décès cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral (AVC), ou infarctus du myocarde) sur une période de suivi moyen de 23 mois ?

## Contexte

L'intérêt de l'administration d'aspirine en prévention cardiovasculaire dite secondaire (qui est, en fait, une prévention tertiaire selon les définitions de l'OMS de la prévention) est confirmé depuis de nombreuses années (1,2). Par contre, l'intérêt des anticoagulants oraux directs (AOD) dans ce domaine, par exemple en post syndrome coronarien aigu est plus controversé, sans bénéfice clinique net franc (3-6) et avec, dans ces études, une augmentation du risque d'hémorragies majeures en cas d'association d'un AOD avec de l'aspirine (associée ou non à une thiényopyridine (clopidogrel souvent)), la quasi-totalité de la population incluse étant sous aspirine avec thiényopyridine dans 81 à 99,2% des cas (6). Seul le rivaroxaban (2 x 2,5 ou 2 x 5 mg/j) montrait versus placebo un bénéfice significatif pour un critère composite (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC) sur une période moyenne de 13 mois (3). Il restait à évaluer le bénéfice (efficacité/sécurité) de l'association rivaroxaban + aspirine versus les 2 médicaments administrés seuls.

## Résumé

### Population étudiée

- critères d'inclusion : pathologie coronarienne, artérite périphérique (y compris carotidienne) ou les deux ; en cas de pathologie coronarienne et d'âge inférieur à 65 ans, nécessité de documenter une atteinte athéroscléreuse d'au moins 2 lits vasculaires ou présence d'au moins 2 facteurs de risque supplémentaires (tabagisme actif, diabète sucré, GFR < 60 ml/min, insuffisance cardiaque, AVC non lacunaire ≥ 1 mois précédemment)
- critères d'exclusion : risque hémorragique élevé, antécédent d'AVC récent ou hémorragique ou lacunaire, insuffisance cardiaque sévère, insuffisance rénale terminale (GFR < 15 ml/min), traitement antiagrégant plaquettaire double, traitement anticoagulant ou antithrombotique, pathologie vasculaire à pronostic sombre
- inclusion de 27395 sujets
- principales caractéristiques des patients inclus : âge moyen de 68,2 ans, 22% de femmes ; 90,6% avec antécédent coronarien, 27,3% avec artérite périphérique ; 21,5% de fumeurs, 75,5% d'hypertendus, 37,5% de diabétiques ; utilisation de médicaments : hypolipémiants 89,8%, inhibiteurs du système rénine-angiotensine 71,2%.

## Protocole d'étude

- étude randomisée, en double aveugle, en double placebo, dans 602 centres, dans 33 pays ; cette publication-ci ne concerne qu'une partie de la recherche complète, en **protocole factoriel**, avec comparaison de 3 traitements antithrombotiques d'une part (qui est analysée dans cette publication) et de pantoprazole versus placebo d'autre part et simultanément
- période de pré-inclusion (sauf pour les patients avec pontage coronarien dans les 4 à 14 jours), de durée non précisée : aspirine 100 mg/j et un placebo du rivaroxaban 2 x/j ; à la fin de cette période, exclusion des patients non adhérents ou ayant présenté des effets indésirables
- intervention : soit rivaroxaban 2 x 2,5 mg/j + aspirine 100 mg/j (n= 9152), soit rivaroxaban 2 x 5 mg/j + aspirine placebo 1x/j (n=9117), soit aspirine 100 mg/j + rivaroxaban placebo 2 x/j (n = 9126) ; l'aspirine administrée est à enrobage gastro-résistant.

## Mesure des résultats

- critère de jugement primaire composite : décès cardiovasculaire, AVC ou infarctus du myocarde
- critères de jugement secondaires : composite (AVC ischémique, infarctus du myocarde, ischémie aiguë d'un membre, décès coronarien), composite (AVC ischémique, infarctus du myocarde, ischémie aiguë d'un membre, décès cardiovasculaire) ; décès de toute cause
- critères tertiaires : composantes des critères primaires et secondaires, hospitalisation cardiovasculaire, revascularisation, amputation d'un membre, angor, insuffisance cardiaque, thromboembolie veineuse, arrêt cardiaque avec ressuscitation, découverte d'un cancer
- critère de bénéfice net : composite de décès cardiovasculaire, AVC, infarctus du myocarde, hémorragie fatale, hémorragie symptomatique dans un organe critique
- critère principal de sécurité : modification des critères de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis pour un saignement majeur : saignement fatal, saignement symptomatique dans un organe critique, saignement dans un site chirurgical nécessitant ré-intervention, saignement entraînant une hospitalisation (ou une présentation dans un service d'urgence pour cette étude-ci)
- analyse en ITT (très mal précisée).

## Résultats

- 2320 patients (8,2% selon les annexes) des sujets qui n'ont pas terminé la période de pré-inclusion n'ont pas été inclus ; à noter 3 saignements majeurs et 23 décès durant cette période
- arrêts du traitement évalué : 16,5% pour les traitements associés, 17% pour le rivaroxaban seul, 15,7% pour l'aspirine seule
- critère primaire composite : voir tableau 1
- critères secondaires composites ou non : voir tableau 1
- sécurité et bénéfice clinique net : voir tableau 2.

**Tableau 1.** Résultats pour le critère primaire et les critères secondaires pour la comparaison rivaroxaban + aspirine versus aspirine seule (R+A / A) et pour la comparaison rivaroxaban seul versus aspirine seule (R / A) ; en HR (avec IC à 95% et valeur p).

Critère de jugement		R + A / A	R / A
primaire	décès cardiovasculaire, AVC ou infarctus du myocarde	<b>0,76</b> <b>(0,66 à 0,86)</b> <b>p &lt; 0,001</b>	0,90 (0,79 à 1,03) p = 0,12
secondaires <i>résultats non ajustés</i>	AVC ischémique, infarctus du myocarde, ischémie aiguë d'un membre, décès coronarien	<b>0,72</b> <b>(0,63 à 0,83)</b> <b>p &lt; 0,001</b>	0,88* (0,77 à 1,01) p = 0,06

	AVC ischémique, infarctus du myocarde, ischémie aiguë d'un membre, décès cardiovasculaire	<b>0,74</b> <b>(0,65 à 0,85)</b> <b>p &lt; 0,001</b>	0,88* (0,77 à 0,99) p = 0,04
	décès de toute cause	<b>0,82</b> <b>(0,71 à 0,96)</b> <b>p = 0,01</b>	0,97* (0,84 à 1,12) p = 0,67

\* le résultat n'étant pas significatif pour le critère primaire, ce résultat a valeur exploratoire.

**Tableau 2.** Résultats pour la sécurité (hémorragies) et le bénéfice clinique net (décès cardiovasculaire, AVC, infarctus du myocarde, hémorragie fatale, hémorragie symptomatique dans un organe critique) pour la comparaison rivaroxaban + aspirine versus aspirine seule (R+A / A) et pour la comparaison rivaroxaban seul versus aspirine seule (R / A) ; en HR (avec IC à 95% et valeur p).

Critère de jugement	R + A / A	R / A
hémorragie majeure	<b>1,70</b> <b>(1,40 à 2,05)</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>1,51</b> <b>(1,25 à 1,84)</b> <b>p &lt; 0,001</b>
hémorragie fatale ou hémorragie symptomatique dans un organe critique	1,34 (0,95 à 1,88) p = 0,09	<b>1,58</b> <b>(1,13 à 2,19)</b> <b>p = 0,006</b>
hémorragie gastro-intestinale (les plus fréquentes)	<b>2,15</b> <b>(1,60 à 2,89)</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>1,40</b> <b>(1,02 à 1,93)</b> <b>p = 0,04</b>
bénéfice clinique net	<b>0,80</b> <b>(0,70 à 0,91)</b> <b>p &lt; 0,001</b>	0,94 (0,84 à 1,07) p = 0,36

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, chez des patients présentant une pathologie vasculaire athérosclérotique stable, ceux qui ont reçu du rivaroxaban à la dose de 2 x 2,5 mg par jour plus de l'aspirine ont présenté de meilleurs résultats cardiovasculaires et davantage d'événements hémorragiques majeurs que ceux qui ont reçu de l'aspirine seule. La prise de rivaroxaban seul (2 x 5 mg/j) n'a pas apporté de meilleurs résultats cardiovasculaires que l'aspirine tout en provoquant davantage d'événements hémorragiques majeurs.

### Financement de l'étude

La firme Bayer était impliquée dans le comité d'organisation de l'étude (élaboration du protocole, conduite et surveillance de l'étude).

### Conflits d'intérêts des auteurs

Sur les 49 auteurs listés (site de la revue), 12 déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts pertinents pour cette recherche ou d'autres travaux.

## Discussion

### Considérations sur la méthodologie

Le protocole de cette étude semble correct mais sa description est insuffisante dans cette publication et il faut consulter les annexes sur le site de la revue pour avoir quelques détails supplémentaires. Nous n'avons cependant aucune précision sur le processus de randomisation, ni sur le respect du secret

d'attribution ni celui de l'aveugle. Impossible donc de se prononcer sur ces points, ce qui est préoccupant.

Cette publication montre plusieurs autres limites importantes pour cette étude. Les arrêts (définitifs) de traitement sont relativement importants (de 15,7 à 17%) pour cette étude sur une courte durée (moyenne de 23 mois). L'étude a été arrêtée prématurément, suite aux résultats de l'analyse intermédiaire planifiée lors de la survenue de 50% des événements prévus pour évaluer l'efficacité. Nous savons que l'arrêt prématuré d'une étude peut donner une ampleur d'effet plus importante qu'elle n'aurait été observée en fin programmée d'étude (7,8). Si les auteurs avaient prévu les analyses statistiques complexes pour des analyses ajustées en fin d'étude, l'arrêt prématuré de l'étude ne leur a pas permis d'ajuster les données pour les différents critères pris séparément.

Le nombre de centres (602, avec, par exemple, 11 centres pour la Belgique) et de chercheurs/prescripteurs (37 coordinateurs de site pour la Belgique, pour un total de 455 patients) suggère fortement qu'il s'agit d'une **étude d'ensemencement** (9).

Soulignons aussi l'implication forte de la firme dans l'élaboration et la réalisation de cette étude, sans précision quant à sa responsabilité dans l'écriture du manuscrit.

### **Interprétation des résultats**

Cette étude semble montrer l'intérêt d'une association de rivaroxaban à faible dose (2 x 2,5 mg par jour) à de l'aspirine à enrobage gastrique (100 mg/j par jour) versus aspirine seule chez des sujets ayant une pathologie coronarienne ou une artériopathie périphérique stable, avec fréquemment d'autres risques cardiovasculaires (HTA, diabète, hypercholestérolémie), généralement polymédiqués, âgés (moyenne de 68,2 ans), intérêt en termes de prévention d'un critère composite (décès cardiovasculaire, AVC ou infarctus du myocarde) mais au prix d'une augmentation du risque d'hémorragie majeure.

Il faut souligner qu'il y a une première sélection lors d'une période de pré-inclusion permettant d'exclure les sujets non adhérents ou présentant des effets indésirables avec les médicaments à évaluer. Ceci représente un pourcentage significatif de patients exclus de la randomisation : 7,8% selon les annexes de l'article. Soulignons aussi que dans ce groupe d'exclus, les auteurs rapportent 3 cas d'hémorragies graves et 23 décès dont la cause n'est pas mentionnée. Outre les nombreux critères d'exclusion de l'étude, cette période de pré-inclusion sélectionne encore davantage les patients inclus et randomisés.

Pour leur critère bénéfice clinique net, les auteurs ont inclus les décès cardiovasculaires et non le nombre de décès de toute cause, nombre qui est double dans le groupe traitements associés. Si, selon nos calculs basés sur les résultats mentionnés, un NNT pour ce critère choisi par les auteurs peut être estimé à 18 (avec IC à 95% de 11 à 40), ce qui semble bien favorable, en incluant les décès de toute cause plutôt que les seuls décès cardiovasculaires, le NNT est de 86 (avec IC à 95% de 52 à 232) ce qui est moins favorable ; avec l'hypothèse la plus pessimiste que les décès pendant la période de pré-inclusion sont liés aux traitements associés, le NNT est à 109 (avec IC à 95% de 60 à 576).

Comme montré dans notre tableau 2, pour le critère « hémorragie fatale ou hémorragie symptomatique dans un organe critique » la différence n'est pas significative entre traitements associés et aspirine seule, mais pour un effet indésirable, cette nette tendance à l'augmentation doit nous rendre prudent. L'arrêt prématuré de l'étude renforce encore ce sentiment d'incertitude quant à la sécurité de ces traitements associés chez des sujets prenant progressivement de l'âge (plus de 68 ans), avec augmentation du risque hémorragique.

### **Autres publications**

L'intérêt des Anticoagulants Oraux Directs (AOD), rivaroxaban (3), dabigatran (4), apixaban (5) en post syndrome coronarien aigu avait déjà été évalué. Nous avons souligné dans la revue Minerva (6) l'absence de bénéfice clinique net pour ces traitements administrés à des sujets en très forte majorité sous aspirine (99%, 99,2% et 97% respectivement), souvent associée à du clopidogrel (93%, 99,2% et 81% respectivement), avec une augmentation significative du risque de saignement majeur (ou cliniquement pertinent dans l'étude avec le dabigatran) dans les 3 études. Dans l'étude avec le rivaroxaban (à la dose de deux fois 2,5 ou 5 mg/j) le risque, sur une période moyenne de 13 mois, pour le critère primaire composite (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC) versus placebo est un HR à 0,84 (avec IC à 95% de 0,74 à 0,96) pour un HR de saignement majeur à 3,96 (avec IC à 95% de 2,46 à 6,38), soit un NNT d'efficacité à 81 (avec IC à 95% de 47 à 251) pour un NNH d'hémorragie majeure à 94 (avec IC à 74 à 130). La mortalité globale n'était significativement proportionnellement

moindre versus placebo que dans le groupe rivaroxaban 2 x 2,5 mg/j. Si le bénéfice en termes d'efficacité semble légèrement supérieur dans l'étude des COMPASS Investigators (10), la fréquence des hémorragies majeures y est également plus importante (1,9% sous aspirine pour 0,6% dans l'étude de Mega et al. (3)) ; la population dans l'étude des COMPASS Investigators est en moyenne plus âgée (68,2 ans) que celle de l'étude de Mega et al. (62 ans).

Les résultats de l'étude des COMPASS Investigators (10) font l'objet de plusieurs autres publications, avec sélections suivant la pathologie (11,12) et certains sujets souffrant de plusieurs pathologies sont repris simultanément dans les publications ciblant une des pathologies CV stables.

Pour la (sous)publication concernant les patients avec une pathologie coronarienne stable (11), population de 24824 patients d'âge moyen de 69 ans, les résultats sont similaires à ceux de la publication princeps (9) : HR à 0,74 (avec IC à 95% de 0,65 à 0,86) pour le critère primaire composite d'efficacité et HR à 1,66 (avec IC à 95% de 1,37 à 2,03) pour les hémorragies majeures, pour les traitements associés versus aspirine seule. Dans cette (sous)population, le risque d'hémorragie majeure est également plus important sous aspirine seule (2%) que dans l'étude de Mega et al. (0,6%). Dans l'autre publication secondaire (12) qui concerne les 7470 patients avec artériopathie périphérique (dont 26% avec artériopathie carotidienne), moyenne d'âge de 68 ans, les résultats sont similaires à ceux de la publication princeps (10) : HR à 0,72 (avec IC à 95% de 0,57 à 0,90) pour le critère primaire composite d'efficacité et HR à 1,61 (avec IC à 95% de 1,12 à 2,31) pour les hémorragies majeures, pour les traitements associés versus aspirine seule.

Dans les 2 sous-populations (11,12), comme dans l'étude concernant la population globale (10), ce sont les hémorragies gastro-intestinales qui sont le plus fréquentes, et doubles sous traitements associés versus aspirine seule (1,5% versus 0,7%), sans différence pour les hémorragies intracrâniennes (0,3% versus 0,3%).

## Conclusion de Minerva

Cette RCT, aux limites méthodologiques importantes, semble montrer l'intérêt d'une association de rivaroxaban à faible dose (2 x 2,5 mg par jour) à de l'aspirine à enrobage gastrique 100 mg/j versus aspirine seule chez des sujets ayant une pathologie coronarienne ou une artériopathie périphérique stable, avec fréquemment d'autres risques cardiovasculaires, généralement polymédiqués et âgés, intérêt en termes de prévention d'un critère composite (décès cardiovasculaire, AVC ou infarctus du myocarde) mais au prix d'une augmentation du risque d'hémorragie majeure.

## Pour la pratique

L'administration d'aspirine en prévention cardiovasculaire dite secondaire (post événement cardiovasculaire) est recommandée depuis de nombreuses années (13), initialement à la dose de 75 à 150 mg/j, sur base des preuves apportées par les publications de l'« Antithrombotic Trialists Collaboration » (1,2,13,14), plus récemment à une dose faible de 75 à 100 mg/j (15).

La RCT des COMPASS Investigators montre l'intérêt possible d'y ajouter du rivaroxaban à faible dose (2 x 2,5 mg) mais avec une balance bénéfice/risque qui reste d'autant plus difficile à préciser que cette étude a été arrêtée prématurément.

## Remerciements

L'auteur a bénéficié d'un travail de lecture critique de l'article réalisé lors d'un atelier avec un groupe d'étudiants du projet GALCA (Groupe d'apprentissage de la lecture critique d'article) de l'ULB - Faculté de Médecine.

**Références** voir site web

# Intérêt du linaclotide pour la constipation idiopathique chronique ?

## Référence

Schoenfeld P, Lacy BE, Chey WD, et al. Low- dose linaclotide (72 µg) for chronic idiopathic constipation: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2017;113:105-14. DOI: 10.1038/ajg.2017.230

## Analyse de

Pierre Chevalier, médecin généraliste

## Question clinique

Chez des sujets adultes présentant une constipation idiopathique chronique, quelles sont l'efficacité et la sécurité du linaclotide (72 µg et 145 µg par jour) versus placebo en termes d'amélioration des défécations spontanées et d'effets indésirables, sur une période de 12 semaines ?

## Contexte

La constipation chronique est une plainte fréquente, avec une prévalence estimée à environ 14% (1), mais pouvant cependant fort varier selon qu'il s'agisse d'une constipation suivant les **critères de ROME III** ou si elle concerne des déclarations de patients : de 5% à 35% en Europe (2). Elle est plus fréquente chez les femmes et sa prévalence augmente avec l'âge (3). Les patients qui souffrent de constipation chronique recourent en majorité à des traitements laxatifs mais près de la moitié de ces patients (dans la population étatsunienne (4)) se déclarent non satisfaits de ces traitements. Le linaclotide, un peptide de synthèse analogue à certaines entérotoxines sécrétées par des souches d'*Escherichia coli*, d'abord proposé à la dose de 290 µg/jour pour le traitement symptomatique du syndrome de l'intestin irritable modéré à sévère associé à une constipation (5), a été évalué à la dose de 72 et 145 µg/jour pour le traitement de la constipation idiopathique chronique (CIC).

## Résumé

### Population étudiée

- critères d'inclusion : hommes et femmes âgés d'au moins 18 ans, répondant aux critères de Constipation Idiopathique Chronique de Rome III modifiés : moins de 3 défécations spontanées par semaine (DSS) et au moins un des critères a, b, ou c (*voir annexe\**) ; une défécation spontanée est définie comme une défécation non précédée de la prise d'un laxatif, d'un suppositoire ou d'un lavement dans les précédentes 24 heures ; en outre, nécessité de présenter au maximum 6 défécations spontanées et moins de 3 (sensations de) défécations complètes par semaine (DSCS : défécation spontanée complète par semaine) dans les 14 jours de la période initiale
- critères d'exclusion : selles molles ou aqueuses en l'absence d'utilisation de laxatif, suppositoire ou lavement (ou autre médicament prohibé) pour plus de 25% du nombre de selles dans les 12 semaines avant l'étude ; plus d'une selle molle ou toute selle liquide durant la période initiale ; présence des critères de côlon irritable (Rome III) ; anomalie gastro-intestinale structurelle, condition affectant la motilité intestinale, antécédent de pathologie intestinale inflammatoire, antécédent familial de cancer du côlon ; pathologie ulcéreuse peptique ; antécédent de diverticulite ou d'un trouble chronique pouvant être associé à une douleur ou à un inconfort abdominal ; antécédent d'impaction fécale avec hospitalisation ; antécédent de colon cathartique, d'abus de laxatifs ou de lavements, de colite ischémique ou de dysfonction du plancher pelvien ; antécédent de chirurgie bariatrique ou de résection intestinale, de chirurgie abdominale ou pelvienne dans les 6 derniers mois, d'appendicectomie ou de cholécystectomie dans les 60 derniers jours, de chirurgie majeure dans les 30 derniers jours

- inclusion de 1223 sujets ; moyenne d'âge de 46 ans, 77% de femmes, 9 à 10% de personnes âgées d'au moins 65 ans.

### Protocole d'étude

- étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, dans 105 centres étatsuniens
- intervention : soit 72 µg/jour (n = 401), soit 145 µg/jour (n = 411) de linaclotide, soit un placebo (n = 411), avec stratification selon la fréquence initiale des DSS (> 1 et ≤ 1)
- médicaments autorisés durant l'étude : fibres, laxatifs de lest et laxatifs émoullissants pris à dose stable dans les 30 jours avant la sélection (*NDLR : au total < 2% des sujets randomisés*) ; bisacodyl (comprimé ou suppositoire) uniquement en recours (au moins 72 heures sans défécation ou symptômes intolérables) durant la période initiale et durant l'étude.

### Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : proportion de répondeurs sur 12 semaines : sujets avec DSCS ≥ 3 et augmentation d'au moins 1 par rapport au départ, pour au moins 9 des 12 semaines (*NDLR : soit 75% du temps d'étude*) ; les défécations consécutives à la prise d'un laxatif de recours (bisacodyl) ne sont pas prises en compte
- critères de jugement secondaires principaux : modification de la fréquence des selles, de la consistance des selles, de l'effort de poussée, du ballonnement abdominal et de l'inconfort abdominal
- la satisfaction des patients est évaluée sur une échelle ordinale de 5 points et au score Patient Assessment of Constipation – Quality of Life (PAC-QOL)
- enregistrement des effets indésirables à chaque visite, de manière non directive
- durée d'étude : période de sélection (maximum 21 jours avec arrêt des médicaments constipants (anticholinergiques, opiacés, ...)), inclusion pour une période initiale de 12 semaines avec utilisation quotidienne d'un système vocal interactif pour les réponses (IVRS) concernant les symptômes liés à la constipation à coter sur une échelle numérique (de 0 = aucun à 10 = très sévère) + les défécations, puis randomisation et suivi de 12 semaines avec IVRS et visites aux semaines 2, 4, 8 et 12
- analyse en ITT modifiée (prise d'au moins une dose de médicament évalué).

### Résultats

- 1223 patients randomisés sur les 2244 ayant donné leur consentement éclairé ; 88,1% terminent les 12 semaines d'étude ; > 97% d'observance (compte des comprimés lors des visites)
- critère primaire : 13,4% sous linaclotide 72 µg/jour versus 4,7% sous placebo ; OR de 3,0 avec IC à 95% de 1,8 à 5,2 ; p < 0,0001
- critères secondaires : amélioration significative sous linaclotide 72 µg/jour versus placebo pour 5 des 6 critères secondaires principaux
- satisfaction et PAC-QOL statistiquement en faveur du linaclotide 72 µg/jour
- recours au bisacodyl : pas de différence statistiquement significative (8,7% de jours sous placebo ; 9,5% sous linaclotide 72 µg/jour)
- effets indésirables : 26,7% des patients sous placebo, 34,8% des patients sous linaclotide 72 µg/jour (OR à 1,47 avec IC à 95% de 1,09 à 1,98 versus placebo) et 35,3% sous linaclotide 145 µg/jour (OR à 1,50 avec IC à 95% de 1,11 à 2,02 versus placebo) ; pas de différence significative pour les effets indésirables sévères
- effets indésirables les plus fréquents : diarrhée (19,2% des patients sous linaclotide 72 µg/jour), principale cause des arrêts de traitement, temporaires ou définitifs (2,9% sous linaclotide 72 µg/jour) ; à noter 1 cas de colite dans chacun des bras linaclotide.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'une dose quotidienne de linaclotide de 72 µg améliore significativement les symptômes d'une constipation idiopathique chronique, chez l'homme comme chez la femme, avec un taux faible d'arrêt lié à la diarrhée sur 12 semaines de traitement.

## Financement de l'étude

Forest Research Institute (affilié à Allergan PLC) et Ironwood Pharmaceuticals Inc.

## Conflits d'intérêts des auteurs

Sur les 14 auteurs, 9 sont employés, 1 est un ancien employé et les 4 autres sont consultants par/pour les firmes qui sponsorisent.

## Discussion

### Considérations sur la méthodologie

Le protocole de cette étude semble, au premier abord, bien élaboré, mais une analyse plus systématique montre ses failles. Une puissance d'étude de 93% est mentionnée mais il n'est pas clair qu'il s'agisse d'un choix a priori et l'estimation de la différence à mettre en évidence n'est pas précisée, entre autres la différence cliniquement pertinente. La randomisation semble bien aléatoire, centralisée par blocs de 6. Les auteurs ne précisent pas pourquoi ils ont renoncé à donner (faire ?) les analyses statistiques nécessaires pour le bras linaclotide 145 µg/jour et à comparer les deux bras linaclotide. Le fait que le linaclotide 145 µg/jour était déjà approuvé par la FDA en est peut-être l'explication, cette étude-ci ne servant alors qu'à faire approuver la dose de 72 µg/jour. Les descriptions ne correspondent pas entièrement pour le nombre de critères secondaires (5 dans le protocole, 6 dans les résultats, 10 dans la discussion).

Le risque de **biais d'information** semble important, le suivi dépendant de la qualité du rapport des données par les patients à l'IVRS. La définition de diarrhée ne semble pas du tout précisée ; par ailleurs, la collecte des effets indésirables à chaque visite est faite de manière non directive (pas d'interrogatoire systématique).

Soulignons que cette étude et son manuscrit sont entièrement sous le contrôle des firmes pharmaceutiques. Fait rare aussi, les auteurs ne signalent aucune limite à leur étude dans leur discussion. La durée limitée (12 semaines) de cette étude pour une affection chronique est également une limite importante.

### Interprétation des données

Cette étude ne concerne que des doses (plus) faibles de linaclotide et non celle de 290 µg/jour pour le traitement symptomatique du syndrome de l'intestin irritable modéré à sévère associé à une constipation dont l'intérêt est analysé ailleurs (5,6).

Dans cette étude n'évaluant correctement que la dose de linaclotide de 72 µg/jour versus placebo, les patients inclus sont fortement sélectionnés (voir le nombre de critères d'inclusion mais surtout d'exclusion), mais il manque une donnée essentielle : la plus ou moins grande « résistance » de ces patients à un précédent traitement laxatif régulier bien mené. Autre manque important, un traitement laxatif « classique » en termes de comparaison. Il ne nous est donc pas possible de déterminer si le linaclotide 72 µg/jour est plus ou moins efficace (et sûr) qu'un autre laxatif.

Pour le critère primaire de l'étude, le nombre de « répondeurs » sur 12 semaines, nous calculons un NST d'environ 12 avec un IC à 95% de 8 à 20. Soulignons qu'il s'agit, selon la description du critère, d'une efficacité sur 75% des semaines prises en considération et non sur 100% des semaines. Les résultats montrent aussi qu'il n'y a pas de différence, versus placebo, pour le recours à un autre laxatif (bisacodyl).

### Effets indésirables

Cette étude de durée limitée ne permet pas d'établir avec une certitude suffisante le profil d'effets indésirables du linaclotide. La mention d'un cas de colite (sans précision) dans chacun des bras linaclotide est à souligner et à explorer davantage. Les effets indésirables principaux rapportés pour le linaclotide (toute dose) sont des troubles digestifs (diarrhées parfois sévères et prolongées, douleurs

abdominales, flatulences, distensions abdominales, gastroentérites virales), céphalées, vertiges, fatigues, infections des voies aériennes supérieures (7). Il peut diminuer l'absorption digestive d'autres médicaments (contraceptifs oraux, lévothyroxine) et, en cas de diarrhée sévère et prolongée, diminuer l'efficacité d'autres médicaments et contribuer à un déséquilibre hydroélectrique (7).

## Conclusion de Minerva

Cette RCT entièrement sous le contrôle de deux firmes pharmaceutiques, montre un intérêt limité du linaclotide 72 µg versus placebo, chez des adultes d'âge moyen et sévèrement sélectionnés, se plaignant d'une constipation idiopathique chronique. Des évaluations indépendantes et à plus long terme sont indispensables, comparatives versus autres laxatifs et analysant rigoureusement les effets indésirables.

## Pour la pratique

Le NHG-Standaard de 2010 (8) concernant la constipation rappelle l'importance des facteurs pouvant favoriser la constipation (manque d'exercices, boissons peu abondantes, régime trop pauvre en fibres) mais souligne aussi les preuves très limitées d'efficacité des avis donnés dans ce domaine. Il souligne aussi la faiblesse des preuves de l'intérêt des médicaments laxatifs. Des laxatifs augmentant le volume des selles (tels que le lactulose et le macrogol) sont un premier choix et, en cas d'échec, des laxatifs de contact, tels que le picosulfate (9,10) et le bisacodyl ou des médicaments par voie rectale (bisacodyl ou phosphate de sodium) peuvent être utilisés.

Nous n'avons pas trouvé de GPC validé récent concernant spécifiquement la constipation idiopathique chronique.

Une synthèse narrative publiée en 2016 (11) propose, en l'absence d'études comparatives entre les anciens laxatifs (peu onéreux) et les nouveaux (fort onéreux), de se laisser guider par les coûts et par les effets indésirables potentiels. L'auteur propose un algorithme avec utilisation successive, en cas de réponse insuffisante pour traiter les patients avec une constipation idiopathique chronique :

- augmenter l'apport en fibres et/ou donner des laxatifs de lest
- donner un laxatif osmotique (PEG 3350) ou stimulant (bisacodyl ou séné) et choisir l'autre si échec
- donner un agent sécrétoire (linaclotide à la dose de 145 µg/j ou lubiprostone 24 µg 2x/j) et choisir l'autre si échec ; ces médicaments ont été mieux évalués en cas de syndrome du côlon irritable avec constipation.

Le prucalopride, laxatif prokinétique pour lequel nous avons émis des réserves (12,13), n'est pas repris dans cet algorithme du fait qu'il s'est avéré d'efficacité comparable à celle du PEG3350 dans une étude de non-infériorité (14).

L'étude analysée ici montre les nombreuses incertitudes persistantes concernant le réel intérêt (comparatif) des nouveaux laxatifs, ici du linaclotide à 72 µg/j, en cas de constipation idiopathique persistante, particulièrement à long terme.

### \* Annexe : Critères de Rome III pour la constipation chronique idiopathique (15)

Au moins 2 critères parmi les suivants dans les derniers 3 mois, avec des symptômes depuis au moins 6 mois et critères insuffisants pour un diagnostic de côlon irritable :

- a. Efforts de poussée pour au moins 25% des défécations
- b. Selles en scyballes ou dures pour au moins 25% des défécations
- c. Sensation d'évacuation incomplète pour au moins 25% des défécations
- d. Sensation d'anus fermé ou de blocage pour au moins 25% des défécations
- e. Manœuvres manuelles pour faciliter au moins 25% des défécations (aide digitale, pression périnéale)
- f. Moins de trois selles par semaine

**Références** voir site web



# La vertébroplastie au ciment acrylique garde-t-elle un intérêt en cas de tassement vertébral ostéoporotique ?

### Référence

Firanesco CE, de Vries J, Lodder P, et al. Vertebroplasty versus sham procedure for painful acute osteoporotic vertebral compression fracture (VERTOS IV) : randomised sham controlled trial. *BMJ* 2018;361:k1551. DOI: 10.1136/bmj.k1551. Erratum in: *BMJ* 2018;362:k2937.

### Analyse de

Jean-Jacques Rombouts, professeur émérite, Chirurgie Orthopédique, UCL

Les fractures ostéoporotiques par compression des corps vertébraux peuvent entraîner des douleurs importantes en phase aiguë et une déformation du rachis, généralement en cyphose, avec des conséquences significatives sur la statique et l'équilibre du tronc.

Le traitement classique est le repos au lit pendant quelques jours puis le lever généralement avec le support d'un appareillage anti-cyphose. Les douleurs sont contrôlées par des analgésiques (1,2).

La vertébroplastie au ciment acrylique percutanée consiste à injecter du ciment dans le corps vertébral fracturé par voie trans-pédiculaire.

Cette technique a été proposée pour traiter des angiomes vertébraux dès la fin des années 1980 (3). L'utilisation pour les tassements ostéoporotiques s'est développée à partir du début des années 2000 (4). Le bénéfice est principalement d'ordre antalgique.

La valeur de ce traitement a été évaluée par des études contrôlées à partir de 2009. Les deux premières études n'ont pas confirmé l'intérêt de cette technique (5,6). Minerva a commenté en 2011 l'étude VERTOS II, comparant la vertébroplastie au traitement conservateur qui a montré un bénéfice sur l'intensité et la durée des douleurs ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie (7, 8)) chez des patients avec fracture vertébrale récente et un score sur une échelle visuelle analogique (EVA)  $\geq 5$ . L'effet positif a été confirmé en 2016 par l'étude VAPOUR (9).

Les auteurs de la présente étude réalisée aux Pays-Bas ont tâché, à partir de 2009, de préciser les indications et les bénéfices de la technique. Ils présentent aujourd'hui cette RCT (10) incluant 180 patients âgés de plus de 50 ans (âge moyen de 76 ans) présentant une fracture ostéoporotique vertébrale par compression traités soit par vertébroplastie (n = 91) (anesthésie locale par lidocaïne et bupivacaïne dans chaque pédicule suivie par injection de ciment) ou un procédé de simulation (n = 89) (comportant la même injection mais sans introduire de ciment). L'évaluation des résultats a été faite sur base d'une appréciation de la douleur sur une échelle visuelle analogique (EVA) à 1 jour, 1 semaine, et 1, 3, 6 et 12 mois après le traitement. Une diminution significative des douleurs était retenue en cas d'écart de 1,5 point sur l'échelle analogique.

Une réduction significative de la douleur sur l'échelle visuelle analogique a été constatée dans les deux groupes à toutes les évaluations. À 12 mois par exemple, par rapport à la douleur de départ, la différence moyenne du score EVA est de 5,00 points (avec IC à 95% de 4,31 à 5,70) en cas de vertébroplastie et de 4,75 points (avec IC à 95% de 3,93 à 5,57) dans le groupe contrôle. Néanmoins, les modifications moyennes dans les scores des EVA ne sont pas statistiquement différentes entre les deux groupes quel que soit le moment des différents temps d'évaluation au cours des 12 mois de suivi.

Les auteurs regrettent de ne pas avoir suivi un troisième groupe de patients qui auraient reçu un traitement conservateur sans intervention simulée. Ils considèrent également que le protocole d'étude ne permet pas d'apprécier les douleurs qui seraient dues à d'autres facteurs que la fracture ostéoporotique (problème discal par exemple). Enfin, ils déplorent ne pas avoir suivi les patients qui ont refusé d'être enrôlés dans l'étude.

La principale critique de ces études est l'absence d'évaluation de l'effet de la vertébroplastie sur les troubles statiques induits par le tassement vertébral. La cyphose peut avoir des conséquences sur l'esthétique, la taille, la fonction respiratoire et la fonction locomotrice (11).

Les complications de la vertébroplastie sont exceptionnelles mais elles peuvent être très graves (atteinte médullaire, embolie de ciment).

L'introduction de la vertébroplastie au ciment a fait espérer un effet sur la statique. Cet effet devrait être confirmé ou infirmé, ce qui n'a pas encore été fait (11). La question qui reste en suspens est donc le bénéfice éventuel à long terme sur la statique.

## Conclusion

Les auteurs concluent que la vertébroplastie comme traitement des fractures ostéoporotiques par compression des corps vertébraux n'apporte pas un soulagement clinique significatif des douleurs plus important qu'une simulation d'intervention comportant uniquement l'injection de produits anesthésiants locaux et cela avec un suivi de 12 mois. Cependant, la question qui reste en suspens est le bénéfice éventuel à long terme de la vertébroplastie au ciment sur la statique avec ses répercussions esthétiques, sur la fonction respiratoire et sur la fonction locomotrice. Des études complémentaires sont nécessaires.

## Pour la pratique

La vertébroplastie au ciment acrylique est un moyen thérapeutique qui peut être considéré dans certaines situations (12,13) mais la vertébroplastie ne peut certes devenir le traitement standard de tous les tassements vertébraux ostéoporotiques. Le guide de pratique clinique du NHG-Standaard concernant l'ostéoporose (14) recommande au médecin généraliste de référer en seconde ligne les patients victimes d'une fracture vertébrale avec compression en cas de soulagement insuffisant de la douleur sous traitement médicamenteux et repos couché. L'étude analysée ici n'apporte pas d'élément probant remettant cette recommandation en cause.

**Références** voir site web