

Le futur des essais cliniques évaluant les substituts sanguins

Dean A. Fergusson, MHA, PhD

Lauralyn McIntyre, MD, MSc

EN DÉPIT D'UN APPROVISIONNEMENT DE SANG ADAPTE ET SÛR EN Amérique du Nord et en Europe, la poursuite d'un produit de remplacement de sang artificiel demeure noble si 3 conditions sont remplies : être sûr, efficace, et universellement disponible. Dans ce numéro du JAMA, les résultats de Natanson et coll.¹ montrant une augmentation cliniquement importante du risque de mortalité et d'infarctus du myocarde dans les essais sur les transporteurs de l'oxygène basés sur l'hémoglobine (HBOC) ont émis des doutes sérieux sur les premières et deuxièmes conditions, ce qui rend la troisième caduque. Spécifiquement, basé sur leur analyse des données disponibles, les auteurs ont trouvé une augmentation de 30 % du risque de décès et une augmentation presque de 3 fois du risque d'infarctus du myocarde lorsque toutes les études sur les HBOC ont été mises en commun. Plus troublant, des essais continuent à être prévus et conduits en dépit d'une accumulation des connaissances comme le démontrent les méta-analyses cumulatives.

Natanson et coll. ont effectué une revue systématique qui cherchait à identifier tous les essais cliniques publiés et non publiés sur les HBOC. L'uniformité générale de l'effet négatif de tous les produits HBOC indépendamment de ma technologie (hémoglobine réticulée, polymérisée, et conjuguée) et des importants sous-groupes suggère que les résultats sont robustes. Bien que les résultats défavorables évalués n'aient pas été significatifs dans les essais sauf un, les différentes études n'avaient pas généralement la puissance pour détecter des différences négatives importantes. La valeur d'une méta-analyse est de synthétiser les preuves dans des essais indépendamment de la taille pour mieux comprendre les avantages et les inconvénients. L'identification de toutes les études éligibles peut être une limitation des revues systématiques, mais Natanson et coll. se sont donnés beaucoup de peine pour identifier toutes les études potentielles. Bien que les études non passées par un comité de lecture aient été incluses, les résultats globaux n'ont pas été affectés par les études non publiées.

La floraison d'activité dans les années 80 et 90 pour développer un HBOC viable et universel a été en grande partie le fait d'inquiétudes concernant l'adéquation de l'approvision-

nement en sang et des effets délétères vrais ou perçus des transfusions de globules rouges (RBC). Dans beaucoup de pays développés, l'affinement des critères de sélection des donneurs de sang pour augmenter la sûreté de la transfusion ont limité le pool des donneurs de sang, bien qu'il n'y ait aucun rapport de recherche aisément identifiable, publié, méthodologiquement sain, pour documenter l'effet d'un manque de sang, comme le nombre d'actes chirurgicaux annulés ou de patients transfusion dépendants auxquels un traitement aurait été refusé. Concernant les effets nocifs de la transfusion des RBC, tels que la transmission de virus ou de bactéries, l'approvisionnement en sang dans beaucoup de pays développés n'a jamais été sûr.² D'une manière primordiale, les effets nuisibles de l'administration des RBC doivent être comparés et contrastés avec les technologies pharmacologiques, comportementales, ou mécaniques destinées à réduire ou éliminer l'utilisation des transfusions de RBC. Pour les produits de remplacement du sang administrés dans un contexte hospitalier, les risques des HBOC doivent être au moins comparables aux risques liés aux RBC. Pour les patients qui ont besoin d'un traitement en dehors de l'hôpital ou qui sont dans un site éloigné où les RBC ne sont pas immédiatement disponibles, les risques des HBOC doivent être comparés aux risques des fluides de réanimation utilisés dans ces contextes.

Etant donné les résultats observés, il est important de considérer comment les essais ont été planifiés et conduits face aux preuves connues et s'accumulent d'effet négatif. Y avait-il des indices dans les études précliniques et cliniques montrant des effets délétères des HBOC? Les investigateurs, les sponsors, les agences de régulation, et les conseils de recherche éthique ont un certain nombre de responsabilités importantes en évaluant la base de preuves et en incorporant cette connaissance dans la conception, la revue, et l'approbation des études cliniques. Ces dépositaires ont également une responsabilité de s'assurer que la sûreté des patients est correctement expliquée dans la conception de l'étude et lors de la conduite de celle-ci. À cet effet, les investigateurs doivent conduire des revues systématiques des preuves animales et cliniques, en évaluant à la fois

Affiliations des auteurs: Clinical Epidemiology Program Methods Centre (Dr Fergusson), Ottawa Health Research Institute, Ottawa, Ontario, Canada (Drs Fergusson et McIntyre); Clinical Epidemiology Program (Drs Fergusson et McIntyre), University of Ottawa Faculty of Medicine, Ottawa; Epidemiology and Community Medicine, Ottawa (Dr Fergusson).

Correspondance: Dean A. Fergusson, MHA, PhD, Clinical Epidemiology Program, General Campus, Ottawa Health Research Institute, Box 201, 501 Smyth Rd, Ottawa, ON Canada, K1H 8L6 (dafergusson@ohri.ca).

Voir aussi p 2304.

les avantages potentiels et nuisibles des études d'intervention ; définir, mesurer, surveiller, et juger les événements défavorables sérieux potentiels de tous les patients ; et rapporter tous les événements défavorables sérieux en temps utile. Des rapports publiés, il s'avère que plusieurs études évaluant les HBOC n'ont pas répondu à certaines ou à toutes ces importantes étapes.

Les preuves chez l'animal et les premiers essais cliniques ont démontré que les HBOC ont été associés à des risques tels que le dysfonctionnement rénal et la vasoconstriction systémique.³⁻⁹ Quoiqu'il y ait différentes technologies de HBOC et un manque de clarté sur les mécanismes précis d'action, ces toxicités doivent être définies avant de justifier d'autres essais cliniques indépendamment du fait de savoir si les HBOC sont réticulés, polymérisés, ou conjugués. Pour justifier le besoin d'essai clinique, des revues systématiques doivent être conduites et publiées.¹⁰ L'examen des sections d'introduction des 13 études publiées sur les HBOC identifiées par Natanson et coll. indique qu'aucune étude (0 de 13) ne rapportait si une revue systématique des preuves chez l'animal ou d'études cliniques avait été conduite. Bien que certaines études aient cité les études animales ou cliniques, il est essentiel de mettre en garde contre un rapport sélectif des études ne soutenant que le rationnel de l'essai.¹¹

En termes de présentation du potentiel nuisible, seules 3 études (23 %) incluses dans l'analyse de Natanson et coll. ont mentionné une augmentation potentielle de la mortalité avec les HBOC, et aucun des articles n'a spécifiquement mentionné la question de l'infarctus du myocarde dans leurs sections d'introduction. L'importance de synthétiser les preuves animales disponibles est mieux démontrée par la décision de scientifiques de l'armée américaine d'abandonner son produit d'hémoglobine réticulé ($\alpha\alpha$ -HB) en 1993, car les études chez l'animal avaient uniformément prouvé que les propriétés vasoconstrictrices délétères excluaient tout bénéfice clinique.^{5,12} Cependant, des études sur les $\alpha\alpha$ -HB dans des populations ayant des AVC et des traumatismes ont continué à être conçues et conduites par le fabricant de ces produits.^{13,14} Ces essais chez l'homme ont confirmé un risque semblable identifié par les études de l'armée américaine chez l'animal, conduites des années auparavant. Hormis les preuves précliniques, une revue et une synthèse systématiques de l'accumulation des études cliniques devraient avoir détecté les premiers signes des effets délétères démontrés par Natanson et coll.

À la lumière des preuves chez l'animal et des preuves cliniques suggérant un effet délétère des HBOC, les investigateurs ont eu la responsabilité de recueillir et de suivre les effets négatifs significativement nuisibles comme ceux liés à une vasoconstriction et à la néphrotoxicité chez tous les patients de l'étude, indépendamment de la dimension de l'échantillon de l'essai et des objectifs primaires. Bien que le recueil et la surveillance de ces données demandent des ressources importantes, les toxicités établies exigeaient un examen actif et un compte rendu non passif. On ne

sait pas si cette tâche a été accomplie, mais Natanson et coll. ont constaté que 38 % des essais n'avaient pas rapporté le nombre d'infarctus du myocarde. Dans les 13 études du rapport de Natanson et coll., publiées en tant qu'articles complets dans des journaux, un seulement rapportait les définitions a priori d'infarctus du myocarde ou des autres effets nuisibles potentiellement importants liés aux HBOC tel que l'insuffisance rénale ou les AVC. Par ailleurs, seulement 1 des 13 publications rapportait si les patients avaient été activement évalués pour la présence ou l'absence d'effets négatifs cliniquement importants et aucune étude n'avait indiqué que les résultats avaient été analysés. En soi, il peut y avoir une insuffisance du rapport des effets nuisibles.

Le rapport en temps utile de toutes les preuves indépendamment des résultats positifs ou négatifs est non seulement essentiel mais moral. Natanson et coll. fournissent les preuves que les résultats des études ont été rendus publics bien après que les études aient arrêté le recrutement. Aussi, il n'a pas été possible aux conseils d'éthique de passer correctement en revue les études proposées, car ils ne disposaient pas de toutes les informations disponibles. En plus, les patients ou les personnes prenant la décision par procuration n'étaient pas en mesure de prendre des décisions bien informées au moment de fournir le consentement éclairé. Indépendamment de savoir si des études sont entreprises sous les auspices d'entités commerciales ou universitaires, les essais doivent être centralement enregistrés et leurs résultats dûment rapportés.^{15,16} Ne pas le faire expose ainsi les patients à un risque inutile. Pourtant, comme Natanson et coll. le précisent, l'enregistrement des essais n'empêchera pas la non publication ou la non révélation de tous les résultats des essais. Des mesures sont nécessaires pour s'assurer que les résultats de tous les essais cliniques enregistrés soient rapportés.

Sur la base des résultats de Natanson et coll. et de l'uniformité de ces résultats avec les preuves précliniques d'une toxicité potentielle, des études complémentaires de phase III sur les HBOC ne doivent pas être entreprises. Il y a eu un montant énorme de ressources dépensées et de connaissances acquises lors de la recherche sur les HBOC. Ce vaste ensemble de connaissances doit être revu de façon critique et systématique, incluant des constructions théoriques, les études chez l'animal, les études mécanistes, et les essais cliniques des phases précoces avant que d'autres essais de phase III soient entrepris. Comme Stowell¹⁷ le suggère, la réponse clinique imprévisible de la thérapie par les HBOC observée chez les animaux et les humains « accentue le fait légèrement embarrassant que nous ne comprenons pas entièrement l'administration et l'utilisation de l'oxygène. » Jusqu'à ce que les mécanismes et les toxicités potentielles des produits HBOC soient mieux compris, les patients ne peuvent pas être exposés à des risques inacceptables. Lorsque des études de phase I à III seront potentiellement justifiées, les études initiales

devront impliquer les populations de patients pouvant le plus en bénéficier, c'est-à-dire, les patients traumatisés ayant besoin d'une réanimation en dehors de l'hôpital, où du sang n'est pas accessible ou disponible.

Étant donné la sûreté de l'approvisionnement en sang, la disponibilité des produits sanguins, et les technologies pour réduire au minimum la transfusion, il ne semble pas prudent d'étudier l'utilisation des HBOC sur des populations chirurgicales électives. En conclusion, bien qu'il soit difficile d'arguer du fait que l'action d'éviter une transfusion remplace la mortalité et l'infarctus du myocarde comme critère de jugement, la responsabilité est sur les investigateurs et les sponsors pour démontrer que les HBOC sont au moins aussi efficaces tout en réduisant la mortalité ou la morbidité sévère par rapport aux références de soin actuelles.

Publié en ligne : 28 avril 2008 (doi:10.1001/jama.299.19.jed80027).

Liens financiers : Le Dr. Fergusson a rapporté avoir reçu une seule fois des honoraires de 500 \$ pour assister à une réunion du conseil d'administration consultatif de Hemosol inc. (Mississauga, Ontario, Canada). Le Dr. McIntyre n'a rapporté aucun lien financier.

BIBLIOGRAPHIE

1. Natanson C, Kern SJ, Lurie P, Banks SM, Wolfe SM. Cell-free haemoglobin based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;299(19):2304-2312.
2. Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ. Current and emerging infectious risks of blood transfusions. *JAMA*. 2003;289(8):959-962.
3. Hess JR, Macdonald VW, Gomez CS, Coppes V. Increased vascular resistance with hemoglobin-based oxygen carriers. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*. 1994;22(3):361-372.
4. Hess JR. Review of modified hemoglobin research at Letterman: attempts to delineate the toxicity of cell-free tetrameric hemoglobin. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*. 1995;23(3):277-289.
5. Smith CD, Schuschereba ST, Hess JR, McKinney LA, Bunch D, Bowman PD. Liver and kidney injury after administration of hemoglobin cross-linked with bis (3,5-dibromosalicyl) fumarate. *Biomater Artif Cells Artif Organs*. 1990;18(2):251-261.
6. Gould SA, Sehgal LR, Sehgal HL, Moss GS. The development of hemoglobin solutions as red cell substitutes: hemoglobin solutions. *Transfus Sci*. 1995;16(1):5-17.
7. Center for Biologics Evaluation and Research. Points to consider in the safety evaluation of hemoglobin-based oxygen carriers. *Transfusion*. 1991;31(4):369-371.
8. Savitsky JP, Doczi J, Black J, Arnold JD. A clinical safety trial of stroma-free hemoglobin. *Clin Pharmacol Ther*. 1978;23(1):73-80.
9. Feola M, Simoni J, Canizaro PC, Tran R, Raschbaum G, Behal FJ. Toxicity of polymerized hemoglobin solutions. *Surg Gynecol Obstet*. 1988;166(3):211-222.
10. Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Reports of clinical trials should begin and end with up-to-date systematic reviews of other relevant evidence: a status report. *J R Soc Med*. 2007;100(4):187-190.
11. Chalmers I, Matthews R. What are the implications of optimism bias in clinical research? *Lancet*. 2006;367(9509):449-450.
12. Hess JR, MacDonald VW, Brinkley WW. Systemic and pulmonary hypertension after resuscitation with cell-free hemoglobin. *J Appl Physiol*. 1993;74(4):1769-1778.
13. Sloan EP, Koenigsberg M, Gens D, et al. Diaspirin cross-linked hemoglobin (DCLHb) in the treatment of severe traumatic hemorrhagic shock: a randomized controlled efficacy trial. *JAMA*. 1999;282(19):1857-1864.
14. Saxena R, Wijnhoud AD, Carton H, et al. Controlled safety study of a hemoglobin-based oxygen carrier, DCLHb, in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999;30(5):993-996.
15. Dickersin K, Rennie D. Registering clinical trials. *JAMA*. 2003;290(4):516-523.
16. DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, et al; International Committee of Medical Journal Editors. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors [published online September 8, 2004]. *JAMA*. 2004;292(11):1363-1364.
17. Stowell C. Blood substitutes: time for a deep breath. *Transfusion*. 2008;48(4):574-575.