

## Place du méthotrexate à faible dose en prévention des événements athérosclérotiques : étude CIRT

Stéphanie Blais-Lapointe<sup>1-3</sup>, Pharm.D., M.Sc., Mary Ghattas<sup>1,4,5</sup>, B.Pharm., M.Sc. Audrey Larouche<sup>1-3</sup>, Pharm.D., M.Sc., Justine Pagé<sup>1,4,6</sup>, Pharm.D., M.Sc.

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

<sup>2</sup>Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec – Centre hospitalier affilié universitaire régional, Trois-Rivières (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec – Centre hospitalier affilié universitaire régional, Trois-Rivières (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>5</sup>Pharmacienne, Adjointe au chef du département de pharmacie, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Montérégie-Ouest – Hôpital du Suroît, Salaberry-de-Valleyfield (Québec) Canada;

<sup>6</sup>Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches, site Hôtel-Dieu de Lévis, Lévis (Québec) Canada

Reçu le 23 septembre 2019; Accepté après révision par les pairs le 19 mars 2020

**Titre de l'article :** *Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events.* N Engl J Med 2019;380:752-62<sup>1</sup>.

**Auteurs :** Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E et coll., pour les investigateurs de Cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT).

**Commanditaire :** L'étude CIRT a été financée par le National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Le NHLBI a contribué à la conception et à la révision du protocole de l'étude. Les comprimés de méthotrexate et de placebo ont été fournis par la compagnie pharmaceutique Teva. La compagnie n'a toutefois pas participé à la conception ni au déroulement de l'étude.

**Cadre de l'étude :** En ordre d'importance, les maladies cardiovasculaires se classent au deuxième rang des causes de décès les plus fréquentes au Canada, tout de suite après le cancer<sup>2</sup>. De plus, on estime que 30 à 40 % des patients qui développent un syndrome coronarien aigu souffrent également de diabète ou d'un syndrome métabolique<sup>3,4</sup>. Le risque de récurrence d'événements cardiovasculaires serait également de 33 à 44 % plus élevé chez les patients atteints du syndrome métabolique et doublerait chez la patientèle diabétique<sup>5-10</sup>. D'ailleurs, dans ces populations exposées à un risque élevé, les interventions intensives pour le contrôle des glycémies, la baisse de la pression artérielle ainsi que l'ajout d'un fibraté à l'arsenal thérapeutique des patients n'ont pas permis de diminuer le risque d'événements cardiovasculaires<sup>11-14</sup>.

Récemment, le processus inflammatoire chronique qui endommage l'endothélium vasculaire a été reconnu comme une composante non négligeable de l'athérosclérose<sup>15,16</sup>. Les dernières découvertes indiquent que l'inflammation et les voies immunitaires impliquées dans ce processus participent à toutes les étapes de l'athérogénèse<sup>16</sup>. Par définition, l'inflammation vasculaire subclinique correspond à des niveaux élevés de biomarqueurs inflammatoires en circulation, telle qu'une protéine C-réactive (CRP) supérieure à 2 mg/L malgré un taux de lipoprotéines de basse densité (LDL) inférieur à 1,8 millimoles par litre (mmol/L). Cette condition est très fréquente chez les patients diabétiques de type 2 ou atteints d'un syndrome métabolique<sup>17,18</sup>. Davantage d'études ont d'ailleurs mis en relief cette notion de risque inflammatoire résiduel en plus d'établir une relation entre un traitement hypolipémiant et la baisse du biomarqueur inflammatoire de la CRP<sup>19-22</sup>. Outre la CRP, l'interleukine 6 (IL-6) est un marqueur de plus en plus ciblé, puisqu'il induit la production de CRP et est lié à la dysfonction endothéliale ainsi qu'à l'athérosclérose<sup>15,22</sup>. Ces deux marqueurs semblent en effet prédire le risque cardiovasculaire du patient de façon indépendante des autres facteurs de risque traditionnels<sup>15</sup>. L'interleukine 1 (IL-1) serait également une cible thérapeutique potentielle pour freiner la progression de l'athérosclérose, étant donné son implication dans la voie de signalisation de l'IL-6, bien qu'aucune étude n'ait démontré son rôle comme biomarqueur du risque cardiovasculaire<sup>15</sup>.

Le méthotrexate, un antagoniste des folates, est une molécule amplement utilisée dans plusieurs indications, mais son mécanisme d'action anti-inflammatoire n'est pas complètement élucidé à ce jour<sup>22-24</sup>. Quelques études ont permis d'observer un plus faible taux d'événements cardiovasculaires chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et d'arthrite psoriasique, qui prennent du méthotrexate plutôt qu'une autre thérapie, ce qui a suscité un intérêt pour la molécule dans la communauté scientifique<sup>3,25-27</sup>. D'ailleurs, il est connu que le méthotrexate à faible dose permet de diminuer différents marqueurs inflammatoires, tels que la CRP et l'IL-6, et ce, sans avoir d'impact sur le bilan lipidique, l'hémostase ou la fonction plaquettaire des patients traités pour l'arthrite rhumatoïde<sup>28</sup>. De ce fait, l'idée d'utiliser le méthotrexate pour examiner l'hypothèse inflammatoire de l'athérosclérose est raisonnable, vu son faible coût et son profil d'innocuité bien documenté, d'où la pertinence de l'étude CIRT de Ridker et coll.<sup>15</sup>.

Pour toute correspondance : Mary Ghattas, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Montérégie-Ouest – Hôpital du Suroît, 150, rue Saint-Thomas, Salaberry-de-Valleyfield (Québec) J6T 6C1, CANADA; Téléphone : 450 371-9920; Courriel : mary.ghattas.1@ulaval.ca

**Protocole de recherche :** Il s'agit d'un essai clinique multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlé par placebo. Avec un échantillon de 5500 patients, le nombre d'événements de l'objectif primaire était fixé à 634 pour atteindre une puissance de 90 % et permettre de détecter une diminution de 23 % de l'objectif primaire dans le groupe méthotrexate. Les tests du log-rank et les modèles de régression de Cox ont servi à analyser les objectifs primaires en intention de traiter. En ce qui a trait aux critères d'évaluation secondaires et tertiaires, les résultats sont présentés sous forme d'estimations ponctuelles et d'intervalles de confiance à 95 % qui n'ont pas été ajustés à la multiplicité des tests. Les résultats ont été stratifiés selon le type d'événement, le moment de l'événement et le statut par rapport au syndrome métabolique seul ou au diabète au moment de l'inscription. Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique de chaque établissement participant à l'étude.

**Patients :** Pour participer à l'étude, les patients devaient être âgés d'au moins 18 ans, avoir un antécédent d'infarctus du myocarde ou une maladie coronarienne plurifonculaire et être atteints d'un diabète de type 2 ou d'un syndrome métabolique. De plus, les patients devaient avoir suivi jusqu'à son terme la procédure de revascularisation prévue et être cliniquement stables depuis 60 jours. Les principaux critères d'exclusion comprenaient les antécédents d'infection chronique, de tuberculose, de pneumopathie interstitielle, de fibrose pulmonaire, d'abus d'alcool, d'insuffisance hépatique ou rénale, d'insuffisance cardiaque de classe IV selon la New York Heart Association, les femmes en âge de procréer et les patients prenant des glucocorticoïdes oraux ou tout autre agent immunosuppresseur.

**Interventions :** Les patients recrutés ont été admis dans une phase ouverte précédant la répartition aléatoire d'une durée de cinq à huit semaines. Chacun d'eux a alors reçu 1 mg d'acide folique par voie orale six jours sur sept, ainsi que du méthotrexate par voie orale une fois par semaine à dose croissante, par paliers de 5 mg, jusqu'à un maximum de 15 mg. Tout patient ayant présenté un effet indésirable ou une anomalie de laboratoire affectant les globules blancs, l'hématocrite, les enzymes hépatiques, les plaquettes, l'albumine ou la créatinine, pendant la période précédant la répartition aléatoire a été exclu de l'étude.

Par la suite, afin d'être inclus dans la phase de répartition aléatoire, les patients devaient prendre 15 mg de méthotrexate par semaine et de l'acide folique quotidiennement depuis au moins deux semaines, sans avoir présenté d'effet indésirable ou d'anomalie de laboratoire. La répartition aléatoire a été effectuée avec un algorithme informatique dans un ratio 1:1. De plus, les patients ont été stratifiés selon leur site, leurs antécédents cardiovasculaires (infarctus du myocarde ou maladie coronarienne plurifonculaire), le moment de la survenue de l'événement (six mois, plus de six mois, moins de six mois) et les facteurs de risque (syndrome métabolique ou diabète). Quatre mois après le début de la phase de répartition aléatoire, la dose du médicament à l'étude est passée à 20 mg pour tous les patients. Ensuite, selon les analyses de laboratoire et les symptômes rapportés par les patients, la dose du médicament pouvait être ajustée tous les deux mois selon un algorithme informatique. Un suivi de l'efficacité, de la sécurité et de l'observance avait également lieu tous les quatre mois et des analyses de laboratoire avaient lieu périodiquement.

**Points évalués :** L'objectif primaire initial consistait à évaluer l'occurrence d'un premier événement cardiovasculaire majeur, soit un composite d'infarctus du myocarde non fatal, d'accident vasculaire cérébral non fatal et de mortalité cardiovasculaire. Cependant, à la suite d'une révision demandée par le NHLBI en janvier 2018, l'objectif primaire a été élargi afin d'inclure les hospitalisations pour une angine instable ayant conduit à une revascularisation d'urgence. Ainsi, ce changement permettait de réduire la taille globale de l'échantillon, qui est passée de 7000 participants à 5500, tout en permettant une plus grande puissance. Les objectifs secondaires portaient sur les décès toutes causes confondues, un composite d'événements cardiovasculaires majeurs avec une revascularisation coronarienne, l'hospitalisation pour de l'insuffisance cardiaque congestive et un composite de tous les objectifs secondaires énumérés précédemment. L'objectif tertiaire comprenait les composantes de l'objectif primaire révisé ainsi que la revascularisation coronarienne et artérielle. De plus, les résultats de l'objectif primaire ont été analysés selon les stratifications prédéfinies.

**Résultats :** Les patients ont été recrutés entre 2013 et 2018 dans plusieurs sites des États-Unis et du Canada. Sur 9321 dossiers analysés à la visite de dépistage, 6158 patients ont été admis à participer à la période précédant la répartition aléatoire. Les 4786 patients qui ont traversé cette période jusqu'au bout ont été répartis de façon aléatoire dans les deux groupes à l'étude. Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau I. Les deux groupes étaient similaires au début de l'étude. Lors de la dernière visite avant l'arrêt de l'étude, 21 % des patients du groupe méthotrexate et 22 % du groupe placebo avaient cessé définitivement le traitement. La dose moyenne était alors de 18,8 mg dans le groupe méthotrexate et de 19 mg dans le groupe placebo. La durée médiane du suivi a été de 2,3 années.

Les principaux résultats de l'étude sont présentés dans le tableau II. En analysant tous les objectifs évalués dans l'étude, les investigateurs n'ont trouvé aucune différence statistiquement significative entre le groupe méthotrexate et le groupe placebo, quel que soit le sous-groupe. Le méthotrexate à faible dose n'a pas non plus réduit les niveaux d'IL-1, d'IL-6 ou de CRP par rapport au placebo. Il n'y avait aucune différence entre les deux groupes en termes de décès toutes causes confondues.

Les principaux effets indésirables sont présentés dans le tableau III. Le méthotrexate à faible dose était associé à un taux d'effets indésirables plus élevé (62 % c. 58 %; rapport de risques [RR] : 1,06;  $p = 0,004$ ; nombre nécessaire pour nuire, *number needed to harm* [NNH] = 26) sans toutefois être associé à un taux plus élevé d'effets indésirables graves. En effet, les patients du groupe méthotrexate présentaient un plus grand nombre d'infections et de désordres gastro-intestinaux en plus de rapporter un taux d'incidence plus élevé de lésions et de douleurs buccales ainsi qu'une perte de poids involontaire. Des leucopénies et des élévations des enzymes hépatiques étaient également plus fréquentes dans le groupe méthotrexate. Un taux plus élevé de cancers a été rapporté dans le groupe méthotrexate (52 cas c. 30; RR : 1,72;  $p = 0,02$ ) et la plupart étaient des cancers de la peau non basocellulaires (31 cas c. 10; RR : 3,08;  $p = 0,002$ ; NNH = 114).

**Tableau I.** Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude CIRT<sup>a,b</sup>

Caractéristiques	Méthotrexate (n = 2391)	Placebo (n = 2395)
Âge médian, années (ÉIQ)	65,6 (59,7-71,8)	66 (59,8-71,7)
Sexe féminin, n (%)	461 (19)	437 (18)
Pays de provenance, n (%)		
Canada	407 (17)	404 (17)
États-Unis	1984 (83)	1991 (83)
Ethnie d'origine hispanique ou non caucasienne, n/N total (%)	545/2346 (23)	485/2322 (21)
Fumeur actif, n (%)	267 (11)	270 (11)
Consommation d'alcool, n (%)		
Rarement ou jamais	1487 (62)	1473 (62)
Un verre par semaine ou moins	514 (22)	520 (22)
Plus d'un verre par semaine	390 (16)	402 (17)
IMC, kg/m <sup>2</sup> (ÉIQ)	31,6 (28,2-35,5)	31,3 (28,1-35,6)
Hypertension, n (%)	2153 (90)	2169 (91)
Événements, n (%)		
IM	1451 (61)	1458 (61)
Maladie coronarienne multivaisseaux	940 (39)	937 (39)
Conditions concomitantes, n (%)		
Diabète	788 (33)	823 (34,4)
Syndrome métabolique	771 (32)	780 (33)
Diabète et syndrome métabolique	832 (35)	792 (33)
Antécédent d'insuffisance cardiaque	288 (12)	332 (14)
Antécédent d'ICP	1396 (58)	1420 (59)
Antécédent de PAC	1010 (42)	1032 (43)
Antécédent familial d'IM prématuré <sup>c</sup> , n/N total (%)	550/2118 (26)	536/2116 (25)
Antécédent familial d'AVC prématuré <sup>c</sup> , n/N total (%)	142/2144 (7)	136/2160 (6)
Utilisation de certaines classes de médicaments		
IECA/ARA, n (%)	1736 (73)	1724 (72)
Statine, n (%)	2058 (86)	2052 (86)
Bêta-bloqueur, n (%)	1870 (78)	1905 (80)
Antiplaquettaire ou agent anti-thrombotique, n (%)	2082 (87)	2054 (86)
Taux médian de lipides, mmol/L (ÉIQ)		
Cholestérol total	3,65 (3,15-4,34)	3,64 (3,15-4,24)
Cholestérol LDL	1,76 (1,40-2,25)	1,76 (1,38-2,22)
Cholestérol HDL	1,06 (0,90-1,27)	1,06 (0,91-1,24)
Triglycérides	1,53 (1,11-2,16)	1,54 (1,11-2,16)
Taux médian de CRP, mg/L (ÉIQ)	1,53 (0,78-3,59)	1,50 (0,70-3,29)
Taux médian d'IL-1, pg/ml (ÉIQ)	1,59 (0,49-3,17)	1,46 (0,53-3,11)
Taux médian d'IL-6, pg/ml (ÉIQ)	2,37 (1,53-3,76)	2,30 (1,58-3,51)
Taux médian d'HbA1c, % (ÉIQ)	6,6 (6-7,5)	6,5 (5,9-7,5)

Abréviation : ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; AVC : accident vasculaire cérébral; CRP : protéine C réactive; ÉIQ : écart interquartile; HbA1c : hémoglobine glyquée; HDL : lipoprotéines de haute densité; ICP : intervention coronarienne percutanée; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; IL : interleukine; IM : infarctus du myocarde; IMC : indice de masse corporelle; LDL : lipoprotéines de basse densité; PAC : pontage aorto-coronarien

<sup>a</sup>Adaptation du tableau 1 de Ridker et coll., avec permission<sup>1</sup>

<sup>b</sup>Les données pour les lipides, les biomarqueurs inflammatoires et pour l'hémoglobine glyquée sont les valeurs au moment de l'inclusion dans l'étude

<sup>c</sup>Un antécédent familial d'infarctus du myocarde prématuré ou d'accident vasculaire cérébral prématuré était considéré comme un événement survenant chez la mère avant l'âge de 65 ans ou chez le père avant l'âge de 55 ans

**Tableau II.** Principaux résultats d'efficacité<sup>a</sup>

Objectifs d'efficacité	Méthotrexate (n = 2391)		Placebo (n = 2395)		Rapport de risque (IC 95 %) <sup>b</sup>	p
	n	Taux d'incidence pour 100 personnes-année	n	Taux d'incidence pour 100 personnes-année		
Objectifs primaires <sup>c</sup>						
Objectif primaire final (événement CV majeur ou hospitalisation pour angine instable ayant mené à une revascularisation d'urgence)	201	4,13	207	4,31	0,96 (0,79-1,16)	0,67
Objectif primaire initial (événement CV majeur)	170	3,46	167	3,43	1,01 (0,82-1,25)	0,91
Objectifs secondaires <sup>c</sup>						
Décès toutes causes confondues	96	1,80	83	1,55	1,16 (0,87-1,56)	
Événement CV majeur ou toute revascularisation coronarienne	278	5,86	288	6,15	0,95 (0,81-1,12)	
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	48	0,95	53	1,06	0,89 (0,60-1,31)	
Événement CV majeur, revascularisation coronarienne, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, ou décès toutes causes confondues	344	7,30	345	7,42	0,98 (0,84-1,14)	
Objectif tertiaire						
Infarctus du myocarde non fatal	113	2,29	114	2,32	0,99 (0,76-1,29)	
Accident vasculaire cérébral non fatal	28	0,55	30	0,60	0,91 (0,54-1,52)	
Décès cardiovasculaire	49	0,92	43	0,80	1,14 (0,76-1,72)	
Hospitalisation pour angine instable ayant mené à une revascularisation d'urgence	41	0,81	50	1,01	0,81 (0,53-1,22)	
Revascularisation coronarienne	190	3,95	205	4,30	0,92 (0,75-1,12)	
Revascularisation artérielle	195	4,05	185	3,84	1,05 (0,86-1,28)	

Abréviations: CV : cardiovasculaire; IC 95 %: intervalle de confiance à 95 %

<sup>a</sup>Adaptation du tableau 2 de Ridker et coll., avec permission<sup>d</sup>

<sup>b</sup>Les intervalles de confiance n'ont pas été ajustés aux comparaisons multiples

<sup>c</sup>Les événements cardiovasculaires majeurs incluent l'infarctus du myocarde non fatal, l'accident vasculaire cérébral non fatal et la mortalité cardiovasculaire

**Tableau III.** Principaux événements indésirables ou données de laboratoire<sup>a,b</sup>

Événement indésirable ou donnée de laboratoire	Méthotrexate (n = 2391)		Placebo (n = 2395)		p	NNH
	n	Taux d'incidence pour 100 personnes-année	n	Taux d'incidence pour 100 personnes-année		
Effet indésirable						
Tout événement	1488	62,4	1399	56	0,004	26
Événement sérieux	569	13,5	549	13	0,52	
Infection ou infestation						
Tout événement	659	16,5	584	14,4	0,02	31
Événement sérieux	111	2,24	121	2,47	0,50	
Désordre gastro-intestinal						
Tout événement	350	7,79	284	6,23	0,006	36
Événement sérieux	60	1,20	46	0,92	0,22	
Désordre neurologique						
Tout événement	213	4,53	195	4,12	0,37	
Événement sérieux	53	1,06	55	1,11	0,89	
Hémorragie						
Tout événement	132	2,71	111	2,28	0,20	
Événement sérieux	32	0,63	25	0,50	0,44	
Cancer						
Rapporté dans les formulaires de rapports de cas lors des visites						
Tout cancer	52	1,03	30	0,60	0,02	108
Cancer de la peau non basocellulaire	31	0,61	10	0,20	0,002	114
Déterminé selon les requêtes MedDRA <sup>MD</sup> , les rapports de cas en provenance des visites et les rapports d'effets indésirables						
Lésions buccales ou douleur buccale	96	1,95	56	1,13	0,001	60
Perte de poids involontaire	104	2,10	73	1,47	0,02	77
ALT > 3x LSN	49	0,97	17	0,34	< 0,001	75
AST > 3x LSN	39	0,77	21	0,42	0,03	133
Leucopénie	241	5,14	172	3,63	< 0,001	35

Abréviations: ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase; LSN : limite supérieure normale; NNH : nombre nécessaire pour nuire

<sup>a</sup>Adaptation du tableau 3 de Ridker et coll., avec permission<sup>1</sup>

<sup>b</sup>Les effets indésirables graves ont été ceux qui ont mis la vie en danger, résulté en un décès, entraîné l'hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, une incapacité cliniquement significative ou ont été considérés comme un événement médical important par l'investigateur

## Grille d'évaluation critique

<b>LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?</b>
<b>Les patients ont-ils été répartis de façon aléatoire dans les groupes de traitement?</b> OUI. Les patients ont été répartis aléatoirement à l'aide d'un algorithme informatique selon un ratio 1:1 entre le groupe méthotrexate à faible dose et le groupe placebo. Les patients étaient également stratifiés selon les sites participants, le type d'événement, le temps depuis l'événement et le facteur de risque. Cependant, tous les patients devaient avoir initialement toléré le méthotrexate à faible dose durant la phase précédant la répartition aléatoire.
<b>Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude?</b> NON. L'étude ne tient pas compte de tous les patients ayant participé à l'étude. En effet, on a découvert qu'un ensemble de sites cliniques avait réparti aléatoirement le même patient à de multiples occasions dans l'essai. Donc, 174 patients répartis aléatoirement ont été exclus de l'analyse des données.
<b>Le suivi des patients a-t-il été mené à terme?</b> OUI. Malgré l'arrêt prématuré de l'étude, le suivi des patients a tout de même été mené à terme. Le suivi médian était d'une durée de 2,3 années, jusqu'à un maximum de cinq ans.
<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'étude était réalisée en intention de traiter, à l'exception des 174 patients exclus.
<b>Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné?</b> OUI. L'étude était à double insu. L'apparence du méthotrexate et du placebo était similaire et le schéma posologique était le même pour les patients de chaque groupe. La prise d'un supplément d'acide folique était appliquée aux deux groupes à l'étude de même que des arrêts et modifications de doses, ce qui a permis d'assurer le double insu. De plus, ni les participants ni les sites n'ont eu accès aux données de laboratoires de sécurité. Toutefois, la phase précédant la répartition aléatoire a été réalisée de façon ouverte.
<b>Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?</b> OUI. Il n'y avait aucune différence dans les caractéristiques cliniques et démographiques des participants entre les groupes à l'étude.
<b>Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche?</b> OUI. Selon le tableau présentant les caractéristiques des patients à l'étude, il est possible de constater qu'une majorité de patients prenait des médicaments ayant démontré des avantages cardiovasculaires (bêta-bloqueurs, statines, antiplaquettaires, antihypertenseurs, etc.). Les proportions de chaque classe de médicaments sont d'ailleurs similaires entre les deux groupes. Toutefois, certaines variables ne sont pas connues, dont la prise d'hypoglycémisants et les valeurs de la pression artérielle de base.
<b>QUELS SONT LES RÉSULTATS?</b>
<b>Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?</b> Avant la modification de l'objectif primaire, le méthotrexate n'était pas associé à une diminution significative du risque de survenue d'infarctus du myocarde non fatal, d'accident vasculaire cérébral non fatal et de mortalité cardiovasculaire (taux d'incidence de 3,46 par 100 personnes-années c. 3,43 par 100 personnes-années pour le groupe placebo). Puis, malgré l'ajout à cet objectif du nombre d'hospitalisations pour de l'angine instable ayant nécessité une revascularisation d'urgence, le méthotrexate n'a pas réussi à démontrer une diminution de ces événements (taux d'incidence de 4,13 par 100 personnes-années c. 4,31 par 100 personnes-années pour le groupe placebo). La modification de l'objectif primaire, qui avait pour but de réduire la taille de l'échantillon en permettant une plus grande puissance, n'a donc pas permis de démontrer une diminution des événements. Aucune différence n'a non plus été notée dans les analyses de sous-groupes, ni en ce qui a trait à la réduction des niveaux d'IL-1, d'IL-6 et de CRP. Cependant, les patients du groupe méthotrexate ont présenté plus d'effets indésirables de façon statistiquement significative, notamment pour l'incidence d'infections, de désordres gastro-intestinaux et de cancers de la peau non basocellulaires. La fréquence d'apparition de leucopénie et d'élévation des enzymes hépatiques était également supérieure dans le groupe méthotrexate.
<b>Quelle est la précision de l'effet évalué?</b> Les intervalles de confiance à 95 % obtenus sont relativement étroits, ce qui démontre une bonne précision.
<b>LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGUE?</b>
<b>Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients?</b> NON. Les résultats négatifs de cette étude font en sorte qu'ils ne peuvent être appliqués à nos patients. Bien que la population à l'étude représente bien celle qui est très exposée au risque d'événements cardiovasculaires, les auteurs n'ont pas pris en compte les patients ayant une CRP de base élevée, soit les patients avec un risque inflammatoire résiduel. Ainsi, aucun patient inclus dans l'étude ne bénéficie de l'ajout du méthotrexate, qui avait pour but de réduire ce risque inflammatoire résiduel.
<b>Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération?</b> OUI. Les événements cardiovasculaires majeurs et l'hospitalisation pour de l'angine instable ont été évalués adéquatement dans un objectif composite et de façon individuelle et l'innocuité du méthotrexate a été prise en considération dans les objectifs de sécurité.
<b>Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs?</b> NON. Ils ne sont pas cliniquement significatifs. Le méthotrexate à faible dose n'a pas réduit les niveaux d'IL-1, d'IL-6 ou de CRP et n'a pas entraîné un nombre d'événements cardiovasculaires inférieur à celui du groupe placebo parmi les patients atteints d'athérosclérose stable. En plus de l'absence d'avantages, les risques liés au traitement sont significatifs en raison du nombre d'événements indésirables.

## Discussion

Avec les résultats obtenus, l'étude CIRT n'a pas réussi à démontrer d'avantages à utiliser le méthotrexate à faible dose pour les patients présentant un risque cardiovasculaire résiduel. Malgré l'absence d'avantage clinique, l'étude comporte toutefois certaines forces méthodologiques. D'abord, l'étude s'est déroulée en double aveugle et était contrôlée par placebo. De plus, un comité indépendant était responsable de la surveillance des événements cliniques et de la sécurité des participants. Afin de préserver le double aveugle, les patients du groupe placebo étaient exposés à des arrêts temporaires ou à des réductions de dose en présence d'effets indésirables ou d'anomalies de laboratoire potentiellement associés au méthotrexate. Ensuite, les patients des deux groupes, répartis aléatoirement selon un ratio 1:1, étaient comparables en termes de caractéristiques

cliniques et démographiques. Certaines variables potentiellement confondantes ont été stratifiées en différents sous-groupes, ce qui a permis de limiter le risque de biais de confusion et d'assurer une bonne validité interne à l'étude. Le suivi des patients a en outre été mené à terme malgré l'arrêt prématuré de l'étude, et les pertes au suivi étaient similaires dans les deux groupes, ce qui limite les biais de sélection. Il est d'ailleurs intéressant de mentionner que la surveillance en laboratoire des patients a été réalisée conformément aux lignes directrices de l'American College of Rheumatology<sup>29</sup>. De plus, le régime posologique utilisé, soit de l'acide folique six jours sur sept et une dose hebdomadaire moyenne de méthotrexate oscillant entre 18,8 et 19 mg, reflète bien les doses utilisées en pratique. Par ailleurs, les objectifs cliniques étaient semblables à ceux des études de grande envergure en cardiologie. Finalement, la plupart des critères d'exclusion étaient appropriés, notamment pour les

patients exposés à un risque infectieux élevé et ceux ayant des analyses de laboratoire anormales de base, ce qui représente bien les précautions à prendre habituellement avec le méthotrexate.

Cette étude comporte aussi plusieurs faiblesses. D'abord, elle ne tient pas compte de tous les patients ayant participé à l'étude, puisque certains sites ayant pris part à l'essai avaient réparti aléatoirement à plusieurs reprises les mêmes patients. En tout, 174 d'entre eux ont dû être exclus à la suite de cette erreur de répartition aléatoire, ce qui peut avoir influencé négativement la puissance statistique de l'étude. Ensuite, puisque l'étude a exclu les patients présentant un effet indésirable ou une anomalie de laboratoire durant la phase précédant la répartition aléatoire, elle sous-estime par le fait même le nombre total d'effets indésirables associé au méthotrexate. De plus, l'étude n'incluait pas des patients qui auraient pu davantage bénéficier du méthotrexate, soit ceux présentant un niveau de CRP supérieur à 2 mg/L, ce qui pourrait expliquer le manque d'efficacité clinique observé. De plus, l'augmentation du taux de cancers de la peau non basocellulaires observée dans l'étude soulève certaines inquiétudes quant à l'innocuité du méthotrexate, un effet qui mériterait d'être investigué plus en profondeur. Finalement, les auteurs n'ont pas expliqué le nombre relativement élevé de pertes au suivi dans les deux groupes.

De plus en plus d'études portent sur le lien entre l'inflammation et la prévalence de maladies athérosclérotiques, telle l'étude JUPITER<sup>10,19,30-32</sup>. En effet, celle-ci regroupait plus de 17 000 patients, soit des hommes de plus de 50 ans et des femmes de plus de 60 ans, ayant un niveau de LDL sous les seuils de traitement (moins de 3,36 mmol/L) et un niveau élevé de CRP (2 mg/L et plus). Cet essai a démontré une diminution relative de 44 % du risque cardiovasculaire pour une réduction de 1,2 mmol/L de LDL ainsi qu'une réduction de 37 % du taux médian de CRP, avec la rosuvastatine à 20 mg une fois par jour comparativement à un placebo<sup>19</sup>. Or les études précédentes sur les statines ont généralement signalé une réduction de 20 % du risque cardiovasculaire pour chaque diminution absolue de 1 mmol/L de LDL<sup>19,33,34</sup>. Ainsi, l'ampleur de la réduction du risque observée dans JUPITER suscite des interrogations quant à l'implication de l'effet anti-inflammatoire de la statine sur cet avantage et donc ouvre la porte à la recherche de médicaments ayant un effet anti-inflammatoire et pouvant diminuer le risque cardiovasculaire sans abaisser le cholestérol<sup>19</sup>. Cependant, JUPITER n'est pas comparable à l'étude CIRT, notamment pour la différence entre les niveaux médians de base de CRP (4,2 mg/L c. 1,53 mg/L pour CIRT), les niveaux médians de base de LDL (2,79 mmol/L c. 1,76 mmol/L pour CIRT) ainsi que l'agent de base utilisé (hypolipémiant avec des propriétés anti-inflammatoires c. agent anti-inflammatoire sans propriétés hypolipémiantes pour CIRT)<sup>19</sup>.

L'étude CANTOS constitue la première étude à répartition aléatoire d'envergure qui s'est penchée sur l'effet d'une thérapie anti-inflammatoire qui ne modifie pas le bilan lipidique, soit le canakinumab, sur le risque de récurrence d'événements cardiovasculaires<sup>30</sup>. Cette étude comprenait environ 10 000 patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et dont le taux de CRP était égal ou supérieur à 2 mg/L, répartis aléatoirement en quatre groupes pour recevoir soit du canakinumab sous-cutané tous les trois mois à trois doses différentes (50, 150 ou 300 mg), soit le placebo<sup>30</sup>.

Une réduction statistiquement significative, mais cliniquement modeste, de la survenue d'infarctus du myocarde non fatal, d'accident vasculaire cérébral non fatal et de mortalité cardiovasculaire a été démontrée avec la dose de 150 mg, soit une réduction du risque relatif de 15 % par rapport au placebo après quatre ans<sup>30</sup>. Toutefois, le taux d'incidence d'infection mortelle plus élevé observé avec le canakinumab dans une population hautement sélectionnée pour exclure les patients exposés à un risque élevé d'infection ainsi que le coût important du médicament sont des aspects non négligeables à prendre en considération à la suite de cette étude de Ridker et coll<sup>30</sup>. Bien que CIRT s'intéresse à une thérapie anti-inflammatoire dans le même sens que CANTOS, ces deux études comportent certaines différences, notamment en ce qui a trait aux valeurs médianes de CRP (4,25 mg/L pour le groupe canakinumab à 150 mg c. 1,53 mg/L pour CIRT) et aux résultats obtenus<sup>30</sup>. De plus, les patients de CANTOS devaient présenter un taux sérique de CRP égal ou supérieur à 2 mg/L, soit un critère d'inclusion absent dans CIRT, et l'historique d'infarctus devait dater d'au moins 30 jours, par rapport à 60 jours dans CIRT. Ces deux éléments viennent donc soulever d'autres différences entre les populations à l'étude et leur pathologie inflammatoire. À la lumière des résultats positifs de CANTOS et négatifs de CIRT, tout semble indiquer qu'il serait préférable de cibler la voie inflammatoire de l'IL-1 et de l'IL-6 afin de réduire le risque résiduel inflammatoire. Par ailleurs, l'absence d'impact du méthotrexate sur les biomarqueurs inflammatoires ainsi que sur les récurrences d'événements cardiovasculaires laissent penser qu'une cible plus globale des voies inflammatoires en présence d'athérosclérose serait insuffisante pour obtenir de réels avantages.

Par ailleurs, la colchicine constituerait une thérapie anti-inflammatoire prometteuse et peu coûteuse. Une diminution du risque cardiovasculaire sur trois ans a été obtenue avec cet agent chez 67 % des 523 patients inclus dans l'étude LoDoCo<sup>31</sup>. Dans l'étude COLCOT, qui comptait 4745 sujets, un traitement quotidien de 0,5 mg de colchicine pour des patients ayant subi un infarctus du myocarde récent, pris en plus du traitement standard, a permis de réduire le taux de premiers événements cardiovasculaires ischémiques de 23 % sur moins d'un an, lorsqu'on le compare au placebo. Lorsque les récurrences sont également prises en compte, cette diminution d'événements cardiovasculaires ischémiques atteint 34 % au total<sup>32</sup>. Bien que la molécule comporte plusieurs mécanismes d'action anti-inflammatoires, elle aurait un impact indirect sur les IL-1, soit un effet similaire au canakinumab<sup>22</sup>. Les effets gastro-intestinaux restent cependant une limite à l'utilisation de la colchicine à long terme comme thérapie anti-inflammatoire. D'autres études à répartition aléatoire contrôlées évaluant la colchicine sont à suivre de près, telles que LodoCo2, COLCOT-T2D et CADENCE<sup>35,36</sup>.

Contrairement à l'étude CANTOS, les patients de l'étude CIRT ne présentaient pas d'inflammation résiduelle, soit une valeur de CRP élevée. Il est donc difficile de mesurer l'impact d'un traitement anti-inflammatoire et d'établir une corrélation avec la clinique en l'absence d'effet sur la CRP par le méthotrexate dans l'étude CIRT<sup>30</sup>. Malgré le faible coût du méthotrexate, certains aspects peuvent engendrer un fardeau financier supplémentaire pour le système de santé, dont les analyses de laboratoire nécessaires pour s'assurer

de l'innocuité du traitement, la prise d'antibiotiques secondaire en raison de l'augmentation du risque d'infections bien documentée avec ce médicament et le risque potentiel de développement de carcinome cutané. Il serait d'ailleurs pertinent d'investiguer plus en profondeur cette augmentation du risque de certains cancers, puisque l'étude CIRT a démontré qu'il y a des risques pouvant surpasser les avantages liés à la prise du méthotrexate même à faible dose. Toutefois, une sous-analyse de CIRT pour les patients qui présentaient une CRP de base supérieure à 2 mg/L aurait pu être intéressante et aurait permis d'explorer l'impact du méthotrexate sur ce biomarqueur en présence d'un risque résiduel inflammatoire.

## Conclusion

Cette étude démontre que l'emploi du méthotrexate à faible dose n'apporte aucun avantage cardiovasculaire aux patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou une maladie coronarienne plurifonctionnelle en plus d'être également atteints de diabète de type 2 ou d'un syndrome métabolique sans antécédent de maladie rhumatologique. Le manque d'efficacité du médicament limiterait ainsi son utilisation à plus grande échelle. Avec les données

actuellement disponibles dans la littérature, la voie de signalisation inflammatoire impliquant l'IL-1 et l'IL-6 semblerait la plus prometteuse à ce jour pour le développement de thérapies futures.

## 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.

## Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours Communication scientifique 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. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E et coll. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med* 2019;380:752-62.
2. Gouvernement du Canada. Pour les professionnels : maladies du cœur et autres troubles cardiaques 2018. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/sante-coeur/maladies-problemes-cardiaques-pour-professionnels-maladies-problemes-cardiaques.html> (site visité le 20 mars 2019).
3. Zeller M, Steg PG, Ravisy J, Laurent Y, Janin-Manificat L, L'Huillier L et coll. Prevalence and impact of metabolic syndrome on hospital outcomes in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005;165:1192-8.
4. Boyer NM, Laskey WK, Cox M, Hernandez AF, Peterson ED, Bhatt DL et coll. Trends in clinical, demographic, and biochemical characteristics of patients with acute myocardial infarction from 2003 to 2008: A report from the american heart association get with the guidelines coronary artery disease program. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e001206.
5. Schwartz GG, Olsson AG, Szarek M, Sasiela WJ. Relation of characteristics of metabolic syndrome to short-term prognosis and effects of intensive statin therapy after acute coronary syndrome: an analysis of the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering Trial. *Diabetes Care* 2005;28:2508-13.
6. Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S et coll. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the treating to new targets study. *Lancet* 2006;368:919-28.
7. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D et coll. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the Miracl study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
8. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et coll. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
9. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moyé LA, Howard BV, Howard WJ et coll. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events trial. *Circulation* 1998;98:2513-9.
10. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moyé LA, Goldman S et coll. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998;98:839-44.
11. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P et coll. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
12. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA et coll. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
13. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB et coll. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
14. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD et coll. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
15. Kaptoge S, Seshasai SR, Gao P, Freitag DF, Butterworth AS, Borglykke A et coll. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:578-89.
16. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2129-38.
17. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327-34.
18. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: An 8-year follow-up of 14 719 initially healthy american women. *Circulation* 2003;107:391-7.
19. 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.
20. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et coll. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
21. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et coll. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
22. Aday AW, Ridker PM. Targeting residual inflammatory risk: a shifting paradigm for atherosclerotic disease. *Front Cardiovasc Med* 2019;6:1-12.
23. Back M, Hansson GK. Anti-inflammatory therapies for atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:199-211.
24. Apotex Inc. Monographie de produit : Méthotrexate. [en ligne] [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00047426.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00047426.PDF) (site visité le 24 mai 2019).
25. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alen J, Horslev-Petersen K, Luukkainen RK et coll. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the Quest-Ra study. *Arthr Res Ther* 2008;10:1-10.
26. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, Lindhardsen J, Kristensen SL, Iversen L et coll. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. *J Intern Med* 2013;273:197-204.
27. Micha R, Imamura F, Wylie von Ballmoos M, Solomon DH, Hernan MA, Ridker PM et coll. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011;108:1362-70.

28. Rho YH, Oeser A, Chung CP, Milne GL, Stein CM. Drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis: relationship between current use and cardiovascular risk factors. *Arch Drug Inf* 2009; 2:34-40.
29. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM et coll. 2012 update of the 2008 american college of rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64: 625-39.
30. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et coll. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31.
31. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404-10.
32. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP et coll. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497-2505.
33. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et coll. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-78.
34. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:438-45.
35. National Library of Medicine. Canadian study of arterial inflammation in patients with diabetes and vascular events: evaluation of colchicine (CADENCE). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04181996> (site visité le 15 mars 2020).
36. Australian New Zealand Clinical Trials Registry. The LoDoCo2 Trial: Low dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. [en ligne] <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=363771> (site visité le 26 mai 2019).