



F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Les grands essais cliniques Un malaise... passager

Le congrès 2008 de la Société Européenne de Cardiologie a commencé en donnant une mauvaise impression de cette Société savante. En effet, lors de la première session des Hot Line présentant les résultats d'essais cliniques importants, alors qu'il apparaissait de toute évidence que nombre de ces essais avaient des résultats ne démontrant pas de bénéfice clinique des stratégies évaluées, les présentations tendaient, d'une façon qu'il ne paraît pas illégitime de qualifier d'abusives, à indiquer que les résultats rapportés étaient hautement bénéfiques.

Pour cela, des critères secondaires ont été "placés" en position de critère primaire et des résultats ont été présentés en valeur non ajustée lorsque celle-ci était favorable, des effets sur des critères secondaires et dans des sous-groupes ont été mis en avant et des conclusions et implications n'engageant que leurs auteurs ont été avancées. Cette mauvaise impression s'est progressivement dissipée, laissant les congressistes libres du jugement qu'ils porteront sur la valeur et les motifs de l'enthousiasme affiché par certains orateurs.

Dans l'immédiat, les éléments contribuant à une plus juste appréciation des résultats de ces études sont constitués par la lecture de leurs protocoles précis lorsqu'ils ont été publiés et par l'analyse de la publication (fort heureusement précoce) des résultats de la plupart de ces études.

Une lecture attentive des résultats semble en effet plus adaptée à leur réelle appréciation que l'impression laissée par une présentation orale de 12 minutes et que la lecture de rapports ne faisant que reproduire les communiqués de presse destinés à maintenir l'impression que ces études étaient favorables. Par ailleurs, dans les mois qui viennent, nous verrons dans les AMM qui seront produites ou non à partir du résultat de ces études et aussi dans les éventuelles actualisations des recommandations comment toutes ces conclusions "enthousiastes" seront remises à leur juste place.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Dans ce rapport, nous présenterons les conclusions et les implications qui nous paraissent raisonnables à la lecture des éléments disponibles concernant les études qui seront rapportées dans l'ordre chronologique de leur présentation. Nous ne retiendrons ici que celles dont le protocole et les résultats ont été publiés ; ne seront donc pas développées les études suivantes malgré l'intérêt qu'elles suscitent :

>>> **l'étude DECREASE III** qui montre que la prescription d'une statine (versus placebo) permet de réduire les signes d'ischémie et les événements cardiovasculaires (CV) majeurs dès 30 jours chez les patients ayant une chirurgie vasculaire.

>>> **l'étude TIME CHF** qui indique que l'adaptation d'un traitement de l'insuffisance cardiaque en fonction des valeurs du NT-proBNP, surveillées régulièrement chez des patients ambulatoires, ne modifierait pas le pronostic de ces patients.

>>> **l'étude SYNTAX** qui n'a pas permis de démontrer la non-infériorité à 1 an de l'angioplastie coronaire par rapport au pontage coronaire (qui reste donc supérieur), et cela essentiellement du fait d'un taux plus élevé de nouvelles revascularisations (13,7 %) dans le groupe angioplastie que dans le groupe pontage (5,9 %). Cette étude comparait ces deux modalités de revascularisation coronaire chez 1 800 patients ayant une maladie coronaire pluritronculaire ou avec une atteinte du tronc commun coronaire gauche.

>>> **l'étude CARDia** qui a montré que la chirurgie de pontage coronaire est supérieure à l'angioplastie coronaire (même avec stent actif) avec un recul d'un an pour améliorer le pronostic de 510 diabétiques ayant une maladie coronaire pluritronculaire ou une lésion complexe d'une seule artère (à l'exception d'une lésion du tronc commun) et cela essentiellement du fait d'un taux plus élevé de nouvelles revascularisations à 1 an dans le groupe angioplastie (9,9 % vs 2,0 % ; risque relatif : 5,31 ; IC 95 % : 2,00-14,11).

■ L'ÉTUDE BEAUTIFUL

1. – Principes et enjeux

L'étude BEAUTIFUL a eu pour objectif d'évaluer l'effet, sur le pronostic de l'insuffisance cardiaque systolique d'origine ischémique, d'un traitement permettant un ralentissement de la fréquence cardiaque, sans effet hémodynamique direct et sans effet neurohumoral. Etude ambitieuse, BEAUTIFUL devait permettre de juger si la diminution de fréquence cardiaque, en elle-même, peut améliorer le pronostic de l'insuffisance cardiaque, et donc si la fréquence cardiaque est un facteur de risque de cette pathologie.

2. – Méthodes

L'étude BEAUTIFUL est un essai thérapeutique, contrôlé, randomisé, conduit en double aveugle contre placebo dans 33 pays. Il a inclus 10917 patients ayant une maladie coronaire et une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure (FEVG) ou égale à 40 %.

L'âge moyen des patients était de 65 ans, la FEVG était en moyenne à 32 %, et 15 % des patients étaient en classe NYHAI, 61 % en classe II et 24 % en classe III, 87 % recevaient un traitement bêtabloquant (noms et posologies non précisées).

Le traitement évalué a été l'ivabradine à 7,5 mg, deux fois par jour et le critère primaire associait les décès CV et les hospitalisations pour infarctus du myocarde (IDM) et pour insuffisance cardiaque.

3. – Résultats

La durée de l'étude a été de 19 mois (suivi médian). La fréquence cardiaque initiale était en moyenne de 71 battements par minute (bpm), elle a diminué en moyenne de 6 bpm sous ivabradine par rapport au placebo.

Il n'y a pas eu d'effet significatif du traitement évalué sur le critère primaire (1 676 événements comptabilisés ; risque relatif : 1,00 ; IC 95 % : 0,91-1,1 ; $p = 0,94$) ni sur aucun des éléments le constituant : décès CV (904 événements comptabilisés ; risque relatif : 1,07 ; IC 95 % : 0,94-1,22 ; $p = 0,932$), hospitalisation pour IDM (425 événements comptabilisés ; risque relatif : 0,87 ; IC 95 % : 0,72-1,06 ; $p = 0,16$) et hospitalisation pour insuffisance cardiaque (853 événements comptabilisés ; risque relatif : 0,99 ; IC 95 % : 0,86-1,13 ; $p = 0,85$).

Une analyse en sous-groupe a été préspecifiée pour comparer l'effet du traitement chez les patients ayant une fréquence cardiaque initiale inférieure à 70 bpm et chez ceux ayant une fréquence cardiaque au moins égale à 70 bpm : elle ne montre pas d'effet significatif du traitement dans ces deux populations concernant le critère primaire, mais il apparaît une tendance à la dissociation possible de l'effet selon la valeur de la fréquence cardiaque avec une diminution de 9 % des événements lorsqu'elle est au moins égale à 70 bpm (961 événements comptabilisés ; risque relatif : 0,91 ; IC 95 % : 0,81-1,04 ; $p = 0,17$) et une augmentation de 13 % lorsqu'elle est inférieure (715 événements comptabilisés ; risque relatif : 1,13, avec une valeur de $p = 0,030$ en test d'interaction pour la comparaison entre les deux sous-groupes).

Dans le sous-groupe des patients ayant une fréquence cardiaque au moins égale à 70 bpm, il est observé une réduction du risque d'hospitalisation pour IDM (risque relatif : 0,64 ; IC 95 % : 0,49-0,84 ; $p = 0,001$) et du risque de revascularisation coronaire (184 événements comptabilisés ; risque relatif : 0,70 ; IC 95 % : 0,52-0,93 ; $p = 0,016$). L'effet du traitement sur ces critères dans le sous-groupe dont la fréquence cardiaque est inférieure à 70 bpm n'a pas été rapporté. L'effet sur ces critères dans l'ensemble de la population est par ailleurs neutre (soit, pour le risque de revascularisation coronaire, 341 événements comptabilisés ; risque relatif : 0,87 ; IC 95 % : 0,67-1,02 ; $p = 0,078$).

La fréquence des effets indésirables sérieux a été équivalente dans le groupe sous placebo (22,8 %) et dans le groupe sous ivabradine (22,5 % ; $p = 0,70$ pour la comparaison).

4. – Points forts et implications

L'étude BEAUTIFUL a évalué l'effet sur le pronostic de l'insuffisance cardiaque d'origine ischémique d'un traitement ayant un effet de ralentissement de la fréquence cardiaque sans effet hémodynamique direct et/ou neurohormonal (l'ivabradine). Elle ne montre pas d'amélioration du pronostic de l'insuffisance cardiaque alors que la fréquence cardiaque a été diminuée en moyenne de 6 bpm dans le groupe sous traitement par rapport au groupe sous placebo.

Son implication principale est donc que l'ivabradine n'est pas un traitement de fond de l'insuffisance cardiaque. En revanche, cette molécule, ayant un effet neutre chez l'insuffisant cardiaque, peut être utilisée dans cette pathologie dans le cadre de son indication dans l'angor. Elle est par ailleurs bien tolérée et peut être associée à un traitement bêtabloquant chez

des patients dont le rythme cardiaque est sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure à 60 bpm, conformément aux critères d'inclusion dans l'étude.

Une analyse complémentaire montre que plus la fréquence cardiaque de repos est élevée chez l'insuffisant cardiaque, plus le risque de décès CV augmente (augmentation relative de 8 % pour chaque augmentation de 5 bpm ; $p = 0,0005$) et plus le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque augmente (augmentation relative de 16 % pour chaque augmentation de 5 bpm ; $p < 0,0001$), faisant de la fréquence cardiaque un marqueur du pronostic. L'étude BEAUTIFUL démontre que la fréquence cardiaque ne peut pas être qualifiée de facteur de risque puisque sa diminution ne modifie pas le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque : si la fréquence cardiaque avait été un réel facteur de risque, une diminution de 6 bpm aurait dû permettre une diminution du risque proche de 16 %. Cette étude indique donc indirectement que le bénéfice des bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque n'est pas dû à la diminution de la fréquence cardiaque.

Enfin, une analyse en sous-groupe chez les patients ayant une fréquence cardiaque égale ou supérieure à 70 bpm indique que le traitement pourrait réduire le risque d'hospitalisation pour IDM et le risque de revascularisation coronaire, sans préciser l'effet du traitement chez les patients dont la fréquence cardiaque est inférieure à 70 bpm. Cette constatation justifie, du fait de l'enjeu de Santé publique, d'être évaluée quant à sa pertinence dans un essai clinique spécifique.

5. – A noter

Le protocole de l'étude était disponible préalablement à sa présentation sur le site clinicaltrials.org et publié à plusieurs reprises. Les résultats de l'étude ont été publiés en ligne dans le *Lancet*, à l'issue de la présentation avec 3 articles : les résultats de l'étude, l'analyse spécifique concernant la relation entre la fréquence cardiaque et le pronostic de l'insuffisance cardiaque et un éditorial d'accompagnement.

■ LES ETUDES GISSI HF : EVALUATION DE LA ROSUVASTATINE

1. – Principes et enjeu

L'étude GISSI HF a eu pour objectif d'évaluer si un traitement par une statine peut améliorer le pronostic de patients ayant une insuffisance cardiaque. De fait, les résultats de cette

étude étaient quasi acquis avant d'être présentés puisque, fin 2007, ceux d'une étude similaire, l'étude CORONA, n'avaient montré aucun bénéfice de la même statine chez des patients ayant une insuffisance cardiaque ischémique.

L'enjeu de GISSI HF était donc devenu, avec une faible probabilité, de juger si un bénéfice restait possible et surtout de confirmer la bonne tolérance du traitement dans cette situation clinique particulière.

2. – Méthodes

L'étude GISSI HF a été un essai thérapeutique contrôlé, randomisé, conduit en double aveugle contre placebo, dans 357 sites investigateurs en Italie. Elle a inclus 4631 patients ayant une insuffisance cardiaque symptomatique de classe NYHA II à IV, indépendamment de l'étiologie de l'insuffisance cardiaque et de la valeur de la FEVG.

Le traitement évalué était la rosuvastatine à 10 mg/j contre placebo. Il est à noter que cet essai a été conduit selon un plan factoriel afin d'évaluer parallèlement l'effet des acides gras oméga 3. Il a été évalué deux critères primaires : les décès totaux et la somme des décès totaux et des hospitalisations pour une cause cardiovasculaire.

Les critères secondaires ont inclus la mortalité cardiovasculaire, la mortalité cardiovasculaire ou les hospitalisations, les morts subites, les hospitalisations, les hospitalisations de cause cardiovasculaire, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, les IDM et les AVC.

3. – Résultats

Le suivi a été de 3,9 ans (suivi médian). Le LDL-cholestérol initial était à 1,37 g/L et a diminué en moyenne de 32 % à 1 an et de 27 % à 3 ans dans le groupe sous rosuvastatine.

Concernant les deux critères primaires, il n'a été mis en évidence aucun bénéfice significatif du traitement évalué :

– un décès est survenu chez 657 patients (29 %) du groupe sous rosuvastatine et chez 622 patients (28 %) du groupe sous placebo (risque relatif ajusté : 1,00 ; IC 95 % : 0,898-1,122 ; $p = 0,943$),

– un décès ou une hospitalisation pour une cause cardiovasculaire est survenu chez 1 305 patients (57 %) du groupe sous rosuvastatine et chez 1 283 patients (56 %) du groupe sous placebo (risque relatif ajusté : 1,01 ; IC 95 % : 0,908-1,112 ; $p = 0,903$).

Aucun des événements évalués n'a été modifié de façon significative et il est à noter que l'incidence des événements cardiovasculaires supposés en rapport avec l'athérome a été particulièrement faible avec une incidence d'IDM de 0,7 % et une incidence d'AVC de 1,3 % à 3,9 ans dans le groupe placebo.

Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes dans l'incidence des arrêts permanents du traitement (ou du placebo), y compris lorsque cet arrêt était supposé en rapport avec un événement indésirable sérieux.

4. – Points forts et implications

Après l'étude CORONA, l'étude GISSI HF confirme qu'une diminution du LDL-cholestérol par une statine ne modifie pas l'histoire naturelle et le pronostic de l'insuffisance cardiaque. Un traitement par une statine est bien toléré chez les patients ayant une insuffisance cardiaque, et peut, dans le cadre de ses indications spécifiques, être prescrit chez ces patients.

■ LES ETUDES GISSI HF : EVALUATION DES ACIDES GRAS OMEGA 3

1. – Principes et enjeux

L'étude GISSI HF a eu pour objectif d'évaluer si un traitement par des acides gras oméga 3 pouvait améliorer le pronostic de patients ayant une insuffisance cardiaque. L'enjeu principal de cette étude était de confirmer les résultats déjà obtenus dans un essai précédent, l'étude GISSI Prevenzione, conduite en simple aveugle dans le post-infarctus du myocarde et ayant montré que les acides gras oméga 3 apportaient un bénéfice clinique (avec dans cet essai une réduction de la mortalité subite).

2. – Méthodes

La méthode de cette partie de l'étude GISSI HF est la même que celle de la partie évaluant la rosuvastatine, mais le traitement évalué contre placebo était des acides gras oméga 3 administrés en gélule à 1 g/j. Le nombre de patients inclus a été de 7046. Le suivi a été de même durée.

3. – Résultats

Concernant les deux critères primaires, il a été mis en évidence un bénéfice significatif du traitement évalué :

- un décès est survenu chez 955 patients (27 %) du groupe sous oméga 3 et chez 1014 patients (29 %) du groupe sous placebo (risque relatif ajusté : 0,91 ; IC 95 % : 0,833-0,998 ; p = 0,041),
- un décès ou une hospitalisation pour une cause CV est survenu chez 1981 patients (57 %) du groupe sous oméga 3 et chez 2053 patients (59 %) du groupe sous placebo (risque relatif ajusté : 0,92 ; IC 95 % : 0,849-0,999 ; p = 0,009).

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les groupes concernant la mortalité subite bien qu'il y ait une tendance à une incidence moindre de la mort subite dans le groupe sous oméga 3 (274 cas, soit 7,8 %) que dans le groupe sous placebo (304 cas soit 8,7 %).

4. – Points forts et implications

L'étude GISSI HF a évalué un traitement simple, 1 gramme par jour d'acides gras oméga 3 en supplément du traitement usuel de l'insuffisance cardiaque. Elle montre que cette stratégie permet d'améliorer le pronostic des patients ayant une insuffisance cardiaque.

Ce résultat bénéfique et encourageant doit toutefois être nuancé des éléments suivants :

- il reste mal expliqué, ce d'autant que le bénéfice des oméga 3 est supposé en rapport avec un effet anti-arythmique, et donc en rapport avec une diminution des morts subites qui n'a pas été constatée dans cette étude,
- il est "tout juste significatif" et de faible ampleur relative.

Cependant, même de faible ampleur relative, un bénéfice clinique, notamment en termes de réduction du risque de décès, est toujours intéressant dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, lorsque l'on constate, notamment dans cette étude où les patients étaient suivis régulièrement et avaient un traitement par ailleurs en accord avec les recommandations, que l'incidence de la mortalité totale a été de 29 % en 3,9 ans dans le groupe placebo.

En pratique, il semble utile de proposer une supplémentation par des acides gras oméga 3 aux patients ayant une insuffisance cardiaque symptomatique.

Plusieurs grands essais en cours nous indiqueront prochainement si cette stratégie est efficace de façon concordante dans diverses situations cliniques :

- l'étude SU.FOL.OM3 : cette étude évalue l'effet d'une supplémentation en acides gras oméga 3 chez 3000 patients

ayant une maladie coronaire avérée ou un antécédent d'AVC, – l'étude ORIGIN : cette étude, coordonnée par Salim Yusuf, doit enrôler dans 35 pays 10000 patients à risque CV élevé et ayant soit un diabète de type 2, soit une intolérance aux hydrates de carbone, afin de juger si une supplémentation par des acides gras oméga 3 (465 mg d'EPA et 375 mg de DHA) permet de réduire la mortalité CV (objectif primaire) et les événements CV majeurs, la mortalité totale et de cause arythmique (critères secondaires).

5. – A noter

Le protocole de l'étude GISSI HF (dans ces deux branches) était disponible, préalablement à la présentation de ses résultats, sur le site clinicaltrials.org et publié. L'étude GISSI HF a été publiée en deux articles dans le Lancet simultanément à la présentation de ses résultats.

■ L'ETUDE TRANSCEND

1. – Principes et enjeux

L'étude TRANSCEND a eu pour objectif d'évaluer si un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2) peut réduire le risque d'événements CV majeurs chez des patients à haut risque CV, sans insuffisance cardiaque, qu'ils soient ou non hypertendus.

Effectuée contre placebo, cette étude devait permettre de juger s'il existe un effet intrinsèque des ARA 2 en matière de protection CV et d'indiquer si une action dirigée contre le système rénine-angiotensine permet de réduire le risque cardiovasculaire en 2008.

2. – Méthodes

L'étude TRANSCEND est un essai thérapeutique, contrôlé, randomisé, conduit en double aveugle contre placebo dans 40 pays. Il a inclus 5926 patients âgés d'au moins 55 ans, définis comme à haut risque cardiovasculaire car ayant soit une maladie coronaire et/ou une maladie cérébro-vasculaire et/ou une artérite des membres inférieurs, soit un diabète. Ces patients avaient tous une intolérance aux IEC (qui a été le fait d'une toux dans 88 % des cas) et n'avaient pas d'insuffisance cardiaque. A l'inclusion, ils étaient âgés en moyenne de 67 ans, leur pression artérielle était en moyenne à 141/82 mmHg, et 55 % recevaient une statine, 79 % recevaient un antiagrégant plaquettaire, 35 % avaient un diabète.

Le traitement évalué a été le telmisartan à 80 mg/j contre placebo.

Le critère primaire évalué a été la somme des patients ayant eu un décès CV, un IDM, un accident vasculaire cérébral (AVC) ou une hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Il y a eu plusieurs critères secondaires dont l'un reprenait les éléments du critère primaire de l'étude HOPE (terminée en 1999) et comprenant la somme des décès cardiovasculaires, des IDM et des AVC.

3. – Résultats

La durée de l'étude a été de 56 mois (suivi médian). Sous telmisartan, la pression artérielle a été en moyenne durant l'étude plus basse de 4,0/2,2 mmHg que sous placebo.

Au terme de l'essai, 465 patients dans le groupe sous telmisartan (15,7 %) et 504 dans le groupe sous placebo (17,0 %) ont eu un événement du critère primaire, la différence entre les groupes n'a pas été significative (risque relatif : 0,92 ; IC 95 % : 0,81-1,05 ; $p = 0,216$).

Le nombre de patients ayant eu un événement du critère secondaire associant les décès cardiovasculaires, les IDM et les AVC a été de 384 dans le groupe sous telmisartan (13,0 %) et de 440 dans le groupe sous placebo (14,8 %) (risque relatif : 0,87 ; IC 95 % : 0,76-1,00 ; $p = 0,048$ non ajusté et $p = 0,068$ après ajustement pour une multiplicité de comparaisons et du fait d'un chevauchement avec le critère primaire).

Le nombre de patients ayant été hospitalisés pour une cause cardiovasculaire a été de 894 dans le groupe sous telmisartan (30,3 %) et de 980 dans le groupe sous placebo (33,0 %) (risque relatif : 0,92 ; IC 95 % : 0,85-0,99 ; $p = 0,025$).

Le nombre de patients ayant dû interrompre le traitement n'a pas été significativement différent entre les groupes comparés (639, soit 21,6 % dans le groupe telmisartan et 705, soit 23,8 % dans le groupe placebo ; $p = 0,055$). La raison principale d'un arrêt définitif du traitement a été des symptômes d'hypotension dans le groupe sous telmisartan (29 patients, soit 0,98 % dans ce groupe et 16, soit 0,54 % dans le groupe placebo).

Sous telmisartan, il y a eu plus de survenue d'un doublement de la créatinine sérique (60 patients, soit 2,0 % dans le groupe telmisartan et 42 patients, soit 1,4 % dans le groupe placebo) et plus de survenue d'une hyperkaliémie supérieure à 5,5 mmol/L (111 patients soit 3,8 % dans le groupe telmisartan et 49 patients, soit 1,6 % dans le groupe placebo) sans dif-

férence en termes de recours à la dialyse (7 patients soit 0,24 % dans le groupe telmisartan et 10 patients, soit 0,34 % dans le groupe placebo).

4. – Points forts et implications

Le résultat de l'étude TRANSCEND montre que les ARA 2 n'apportent pas de protection CV spécifique chez les patients à haut risque et cela malgré une diminution de la pression artérielle de 4,0/2,2 mmHg.

Ce résultat doit être comparé à celui de l'étude HOPE, terminée en 1999 et qui avait montré un bénéfice clinique net lorsqu'est utilisé un IEC dans une situation clinique similaire. Comparer ces deux études pose la question de leur comparabilité. Surtout, cette comparaison pose la question de la valeur spécifique d'une action sur le système rénine-angiotensine en 2008, c'est-à-dire d'un bénéfice qui aille au-delà de la diminution des chiffres tensionnels.

Plusieurs observateurs, tentés par la comparaison entre ces deux études, ont d'emblée objecté qu'elle n'était pas possible puisque 10 ans se sont écoulés entre la réalisation des deux essais, que les traitements prescrits en parallèle n'étaient pas les mêmes et que les populations différaient potentiellement. A l'appui de cette conclusion, ces observateurs montrent que le taux de prescription d'hypolipémiants était de 28,4 % dans HOPE et celui des statines de 55 % dans TRANSCEND, qu'il y avait 27 % de femmes dans HOPE et 43 % dans TRANSCEND, que la pression artérielle initiale était de 139/79 mmHg dans HOPE et de 141/82 mmHg dans TRANSCEND... Mais, en défaveur de cet argument, il est utile de regarder si ces caractéristiques de base influent sur le pronostic de ces deux populations, les rendant donc différentes et non comparables. Il convient donc pour cela de comparer les incidences de mortalité dans ces deux études et leurs causes. Avec cette analyse, il apparaît que ces deux populations avaient un risque cardiovasculaire global très proche: la mortalité totale annuelle a ainsi été de 2,44 %, dont 66,4 % de mortalité cardiovasculaire, dans le groupe placebo de HOPE et de 2,54 %, dont 64,1 % de mortalité cardiovasculaire, dans celui de TRANSCEND. Toutefois, les patients inclus n'ont pas été parfaitement comparables en termes des différents risques cardiovasculaires encourus: le taux d'IDM a été nettement plus faible dans TRANSCEND (1,08 % par an) que dans HOPE (2,46 % par an), les taux d'AVC ont été similaires (0,98 % par an dans HOPE et 1,00 % par an dans TRANSCEND) et les taux d'hospitalisations pour IC ont été supérieurs dans TRANSCEND (0,93 % par an) que dans HOPE (0,68 % par an).

Malgré ces différences, les résultats de ces deux études sont très divergents puisque l'étude HOPE montre un bénéfice net sur des critères pour lesquels il n'est pas constaté de bénéfice dans l'étude TRANSCEND malgré un nombre d'événements, certes inférieur d'un tiers en moyenne, mais relativement important, ainsi:

- dans l'étude HOPE, il a été enregistré une réduction significative de 22 % du risque de décès CV, d'IDM et d'AVC (1 477 patients ayant eu un de ces événements; risque relatif: 0,78; IC 95 %: 0,70-0,86; $p < 0,001$) et pas de bénéfice significatif sur ce critère dans TRANSCEND (824 patients ayant eu un de ces événements; risque relatif: 0,87; IC 95 %: 0,76-1,00; p ajusté = 0,068),
- dans l'étude HOPE, il a été enregistré une réduction significative de 26 % du risque de décès CV (risque relatif: 0,74; IC 95 %: 0,64-0,87; $p < 0,001$) et pas de bénéfice significatif sur ce critère dans TRANSCEND (risque relatif: 1,03; IC 95 %: 0,85-1,24; $p = 0,778$),
- dans l'étude HOPE, il a été enregistré une réduction significative de 20 % du risque d'IDM (risque relatif: 0,80; IC 95 %: 0,70-0,90; $p < 0,001$) et pas de bénéfice significatif sur ce critère dans TRANSCEND (risque relatif: 0,79; IC 95 %: 0,62-1,01; $p = 0,059$),
- dans l'étude HOPE, il a été enregistré une réduction significative de 32 % du risque d'AVC (risque relatif: 0,68; IC 95 %: 0,56-0,84; $p < 0,001$) alors que la réduction de pression artérielle a été en moyenne de 3/2 mmHg et pas de bénéfice significatif sur ce critère dans TRANSCEND (risque relatif: 0,83; IC 95 %: 0,64-1,06; $p = 0,136$) alors que la réduction de pression artérielle a été en moyenne de 4,0/2,2 mmHg,
- dans l'étude HOPE, il a été enregistré une réduction significative de 16 % du risque de mortalité totale (1 051 décès enregistrés; risque relatif: 0,84; IC 95 %: 0,75-0,95; $p = 0,005$) et pas de bénéfice significatif sur ce critère dans TRANSCEND (713 décès enregistrés; risque relatif: 1,05; IC 95 %: 0,91-1,22; $p = 0,491$),
- les deux études se rejoignent sur un élément: ni dans l'une, ni dans l'autre, le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque n'a été modifié significativement (soit dans HOPE un risque relatif à 0,88; IC 95 %: 0,70-1,10; $p = 0,25$ et dans TRANSCEND un risque relatif à 1,05; IC 95 %: 0,82-1,34; $p = 0,694$).

Certes, il est possible que l'étude TRANSCEND ait manqué de puissance pour mettre en évidence un effet bénéfique sur le plan clinique, toutefois, la comparaison des deux études et le nombre d'événement enregistrés dans l'étude TRANSCEND montrent qu'il existe une différence de résultats évidente. Par ailleurs, si l'étude TRANSCEND a manqué de puissance, cela

signifierait aussi qu'il aurait fallu une population plus importante et donc un nombre d'événements plus grand pour obtenir un résultat significatif, dont l'ampleur aurait été faible et ne pouvait potentiellement s'exprimer que sur deux critères : les IDM et les AVC. Rien n'aurait alors permis de dire que le résultat était en faveur d'un effet intrinsèque des ARA 2 et non lié à la diminution de pression artérielle.

Quelles conclusions tirer de cette comparaison ? Hormis les limites de la comparabilité de ces deux études et de la puissance potentiellement insuffisante de l'étude TRANSCEND, deux conclusions sont envisageables :

- Les ARA 2 n'apportent pas de bénéfice clinique intrinsèque chez les patients à risque cardiovasculaire élevé alors que certains IEC apportent un tel bénéfice : l'implication de cette conclusion serait donc que les ARA 2 sont des molécules dont le bénéfice clinique passe par la diminution de la pression artérielle.

- En 2008, une action contre le système rénine-angiotensine n'apporte pas de bénéfice clinique intrinsèque chez les patients à risque cardiovasculaire élevé. Cette conclusion semble devoir être envisagée pour au moins trois raisons :

- la première est que dans l'étude TRANSCEND, il n'est pas mis en évidence de bénéfice clinique d'un ARA 2 contre un placebo alors que dans l'étude ONTARGET (conduite pour la comparaison entre un ARA 2 et un IEC chez 17 118 patients), l'ARA 2 n'a pas été inférieur à l'IEC, certains allant, du fait du nombre important d'événements comptabilisés, jusqu'à parler "d'équivalence" entre les deux stratégies (2 400 décès cardiovasculaires, IDM et AVC dans ONTARGET, avec un risque relatif telmisartan versus ramipril de 0,99 ; IC 95 % : 0,91-1,07). Si un ARA 2 n'est pas inférieur à un IEC (voire proche de l'équivalence) et qu'un ARA 2 n'est pas meilleur qu'un placebo : quelle est la valeur d'un IEC aujourd'hui ?

- la seconde est que le bénéfice clinique apporté par un IEC et mis en évidence dans l'étude HOPE en 1999 a été moindre dans l'étude EUROPA parue en 2003 (pas de réduction significative des AVC, de la mortalité CV et de la mortalité totale), a été nul dans l'étude PEACE parue en 2004 et qu'il a même été observé une tendance à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires dans l'étude IMAGINE parue en 2008, et toutes ces études évaluaient l'effet spécifique d'un IEC contre un placebo,

- enfin, la troisième raison est que si le blocage du système rénine-angiotensine apportait un bénéfice clinique spécifique, dans l'étude ONTARGET, l'association d'un IEC et d'un ARA 2 aurait permis d'obtenir un bénéfice clinique

supérieur par rapport à l'utilisation d'un IEC seul (voire d'un ARA 2 seul). Or cela n'a pas été le cas et cette association a même été plus mal tolérée et a augmenté le risque d'événements rénaux.

Concernant une équivalence possible d'effet entre les ARA 2 et les IEC, les résultats de l'étude ONTARGET ont déjà été intégrés dans une méta-analyse parue au début de l'été 2008, dans le *Journal of Hypertension* et ayant analysé 6 essais thérapeutiques ayant inclus un total de 49 924 patients. Dans ce travail, il n'apparaît pas de différence d'effet entre les ARA 2 et les IEC en ce qui concerne la prévention des IDM (risque relatif : 1,01 ; IC 95 % : 0,95-1,07 ; $p = 0,75$), la prévention des décès CV (risque relatif : 1,03 ; IC 95 % : 0,98-1,08 ; $p = 0,23$) ou la mortalité totale (risque relatif : 1,03 ; IC 95 % : 0,97-1,10 ; $p = 0,20$). Mais les ARA 2 paraissent plus efficaces que les IEC pour réduire le risque d'AVC (risque relatif : 0,92 ; IC 95 % : 0,85-0,99 ; $p = 0,0036$).

En pratique, en 2008, l'hypothèse d'un bénéfice clinique spécifique d'une action contre le système rénine-angiotensine chez les patients à risque CV élevé n'est pas ou n'est plus validée. La prévention cardiovasculaire chez ces patients passe prioritairement par l'adoption d'habitudes hygiéno-diététiques adaptées, par l'arrêt du tabac, par l'abaissement du LDL-cholestérol, si nécessaire par une statine, et par la diminution des chiffres tensionnels, si nécessaire par un moyen pharmacologique.

5. – A noter

Le protocole de l'étude était disponible préalablement à sa présentation sur le site clinicaltrials.org et a été publié à plusieurs reprises. Les résultats de l'étude ont été disponibles en ligne dans le *Lancet*, à l'issue de sa présentation avec 2 articles : les résultats de l'étude et un éditorial d'accompagnement.

■ L'ETUDE SEAS

1. – Principes et enjeux

L'étude SEAS avait pour objectif d'évaluer si un traitement permettant d'abaisser le LDL-cholestérol et reposant sur une statine associée à un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol peut réduire le risque de complications cardiovasculaires chez des patients ayant un rétrécissement valvulaire aortique.

Faisant partie du programme de développement clinique d'un hypolipémiant récemment mis à disposition, cette étude devait aussi évaluer son apport clinique et sa tolérance à long terme dans une population relativement importante.

2. – Méthode

L'étude SEAS est un essai thérapeutique, contrôlé, randomisé, conduit en double aveugle contre placebo dans 7 pays européens. Il a inclus 1 873 patients, âgés en moyenne de 67 ans, ayant un rétrécissement valvulaire aortique asymptomatique moyennement serré (pic de vitesse aortique compris entre 2,5 et 4 m/sec.). Le traitement évalué contre placebo a été une association fixe de 40 mg/j de simvastatine et de 10 mg/j d'ézétimibe.

Le critère primaire évalué a compris les événements cardiovasculaires majeurs, incluant les décès CV, le remplacement valvulaire aortique, les IDM non fatals, les hospitalisations pour angor instable, l'insuffisance cardiaque, les pontages coronaires, les angioplasties coronaires et les AVC non hémorragiques.

Les critères secondaires comprenaient les événements en rapport avec l'évolution de la pathologie aortique d'une part et les événements CV ischémiques d'autre part.

3. – Résultats

Le suivi a été de 52,2 mois (suivi médian). Le LDL-cholestérol initial était à 1,40 g/L et a diminué en moyenne de 63 % à 8 semaines dans le groupe traité pour atteindre une valeur moyenne de 0,53 g/L.

Concernant le critère primaire, il n'a pas été mis en évidence de bénéfice significatif du traitement évalué : un événement de ce critère est survenu chez 333 patients (35,3 %) du groupe traité et chez 355 patients (38,2 %) du groupe placebo (risque relatif : 0,96 ; IC 95 % : 0,83-1,12 ; p = 0,59).

Il n'a pas été mis en évidence d'effet significatif du traitement sur les événements cardiovasculaires en rapport direct avec l'évolution de la pathologie valvulaire aortique (risque relatif : 1,00 ; IC 95 % : 0,84-1,18 ; p = 0,97).

Il a été mis en évidence une réduction significative des événements ischémiques cardiovasculaires dans le groupe traité (risque relatif : 0,78 ; IC 95 % : 0,63-0,97 ; p = 0,02) notamment du fait d'un moindre nombre de patients ayant dû avoir une chirurgie de pontage coronaire.

Il a été mis en évidence une augmentation significative du nombre de cancers dans le groupe traité (105 cancers dans ce groupe et 70 dans le groupe placebo ; p = 0,01).

4. – Points forts et implications

Des études d'observation ont établi une corrélation entre l'élévation de la cholestérolémie et le développement et l'évolution d'un rétrécissement valvulaire aortique. Certaines études rétrospectives ont indiqué que l'évolution d'un rétrécissement valvulaire aortique était moindre chez les patients recevant une statine que chez ceux n'en recevant pas. Enfin, le fait que l'évolution de cette pathologie et celle de l'athérome partagent des mécanismes communs (inflammation, infiltration lipidique, calcifications dystrophiques...) a fait envisager un bénéfice potentiel de la diminution du LDL-cholestérol (notamment par une statine) chez les patients ayant un rétrécissement valvulaire aortique.

Un essai clinique randomisé ayant évalué une statine n'a cependant pas confirmé le bien-fondé de cette hypothèse : dans l'étude SALTIRE, chez 155 patients ayant un LDL en moyenne à 1,37 g/L à l'inclusion, un traitement par 80 mg/j d'atorvastatine ne modifie pas l'évolution du rétrécissement valvulaire aortique à 36 mois. A noter que dans une étude dénommée RAAVE, conduite en ouvert chez 121 patients, avec de la rosuvastatine, à une posologie adaptée aux recommandations pour la prise en charge des dyslipidémies, le rétrécissement valvulaire aortique a continué de progresser sous traitement à 18 mois, bien que de façon moindre que chez les patients n'ayant pas eu de statine.

L'étude SEAS, en ayant inclus un nombre relativement important de patients, renforce les conclusions de l'étude SALTIRE et montre que l'abaissement du LDL-cholestérol n'influe pas sur l'histoire naturelle d'un rétrécissement valvulaire aortique.

Il est donc peu probable que les études encore en cours (ASTRONOMER, évaluant la rosuvastatine à 40 mg/j chez 272 patients ; AORTICA évaluant la fluvastatine à 80 mg/j chez 164 patients ; STAAT, évaluant la fluvastatine entre 40 et 80 mg/j chez 100 patients) modifient ces conclusions. Il reste possible qu'un traitement par un hypolipémiant prévienne ou retarde la survenue d'un rétrécissement valvulaire aortique, justifiant une prescription précoce, mais cette hypothèse n'est pas démontrée.

Concernant le bénéfice clinique observé dans l'étude SEAS sur les événements ischémiques, il était attendu dans cette

population âgée de 67 ans en moyenne, et concordant avec ce qui a été observé en prévention primaire avec les statines. Son ampleur relative est de 22 % avec un intervalle de confiance à 95 % allant de 3 à 36 %, n'excluant pas un bénéfice plus ample qui serait mieux compatible avec l'abaissement important de la cholestérolémie LDL. En effet, si le bénéfice effectif n'était que de 22 % sur les événements ischémiques, il serait alors de l'ordre de grandeur de ce qui a été constaté dans l'étude HPS avec la seule simvastatine à 40 mg/j faisant douter de l'utilité de l'apport de l'ézétimibe.

Enfin, le problème posé par cette étude est la valeur à accorder à l'augmentation du nombre de cancers et plusieurs hypothèses peuvent être avancées :

- un effet hasard (aussi appelé “effet chance”),
- un effet indésirable du traitement par ézétimibe,
- une conséquence de l'abaissement important du LDL-cholestérol,
- un effet secondaire indésirable du traitement par statine.

La relation entre valeur du LDL, traitement par statine et/ou autre hypolipémiant et risque de cancer est un sujet débattu de longue date et ayant fait l'objet de nombreux articles et méta-analyses. La dernière en date, parue dans le *Journal of American College of Cardiology* en septembre 2008, montre que plus le LDL-cholestérol est bas, plus l'incidence des cancers est élevée, et cette relation est mise en évidence à la fois dans les groupes ayant reçu une statine et dans les groupes contrôles des essais cliniques et avec une pente de même valeur dans ces deux groupes. Cela permet aux auteurs de conclure que les statines n'induisent pas le cancer, mais qu'il existe une relation inverse entre la cholestérolémie et le risque de cancer. Par ailleurs, devant l'hypothèse soulevée par l'étude SEAS d'une augmentation du risque de cancer induite par l'ézétimibe, une autre méta-analyse a été publiée en septembre 2008, conjointement à la publication de l'étude SEAS dans le *New England Journal of Medicine*, reprenant les données des études en cours avec l'ézétimibe (étude SHARP ayant inclus 9264 patients avec un suivi moyen de 2,7 ans et

étude IMPROVE IT ayant inclus 11 353 patients avec un suivi moyen de 1 an) et qui ne montre pas d'augmentation du risque de cancer. Lors des sessions scientifiques de l'*American Heart Association*, en novembre 2008, les résultats de l'étude JUPITER ayant évalué la rosuvastatine à 20 mg par jour chez 17 802 patients dont le LDL initial était en moyenne à 1,08 g/L et sera abaissé probablement de plus de 50 % par l'effet du traitement nous apporteront des renseignements complémentaires sur la relation entre valeur basse de cholestérolémie et risque de cancer.

En pratique, une diminution du LDL-cholestérol ne modifie pas l'histoire naturelle d'un rétrécissement valvulaire aortique asymptomatique. Chez des patients ayant une telle pathologie et un LDL en moyenne à 1,37 g/L, l'incidence des événements cardiovasculaires ischémiques est élevée (4,6 % par an dans l'étude SEAS) et un abaissement du LDL-cholestérol apporte le bénéfice clinique attendu en termes de prévention des événements ischémiques. L'étude SEAS ne permet toutefois pas de juger de ce qui revient à la simvastatine seule ou à son association à l'ézétimibe dans le bénéfice constaté (sur ce critère secondaire toutefois). De ce fait, un abaissement du LDL-cholestérol chez ces patients par une statine seule ou par une association d'une statine et d'ézétimibe peut être proposé afin de réduire le risque d'accident ischémique cardiovasculaire.

5. – A noter

Le protocole de l'étude était disponible préalablement à sa présentation sur le site clinicaltrials.org et avait été publié. Il n'était initialement pas prévu que les résultats de cette étude soient présentés lors des sessions de la Société Européenne de Cardiologie, mais cette présentation a été rajoutée tardivement au programme. Ses résultats ont été publiés en même temps dans le *NEJM*, ainsi que ceux d'une méta-analyse des études en cours évaluant l'ézétimibe et évaluant les incidences des cancers, et ces études ont fait l'objet de deux éditoriaux. ■