



F. DIEVART  
Clinique Villette, DUNKERQUE.

## Les sessions consacrées aux grandes études cliniques (1)

Dans les congrès des grandes Sociétés savantes, les “grandes études cliniques” sont habituellement regroupées dans des sessions spécifiques intitulées “*Late Breaking Clinical trials*”. Le programme de l’American Heart 2008 annonçait 4 sessions de ce type permettant chacune de présenter les résultats de 4 essais, soit 16 études au total. La valeur de ces études a été en fait très inégale, tant dans leur portée clinique que dans leur méthode et leur validité.

### ■ SEIZE ETUDES PRESENTEES

**C’est ainsi qu’il n’y a eu que peu d’essais thérapeutiques contrôlés de forte puissance qui auront une influence sur la pratique :**

>>> Parmi ces essais figure l’essai majeur du congrès : **l’étude JUPITER** (*Justification for the Use of statins in Primary prevention : an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*). Cet essai a démontré que des valeurs de LDL-cholestérol aussi basses que 0,55 g/L sont associées à une diminution du risque d’événements cardiovasculaires et de la mortalité totale en prévention cardiovasculaire primaire (voir article suivant).

>>> Figure aussi un essai important dont le résultat est neutre : **l’étude I PRESERVE** (*Irbesartan in heart failure with preserved systolic function*). En montrant qu’un traitement par un antagoniste des récepteurs à l’angiotensine 2 n’améliore pas le pronostic de patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d’éjection préservée, cet essai confirme en 2008 qu’il n’y a pas de traitement de fond validé de cette pathologie.

>>> Ajoutons un essai dont les résultats étaient prévisibles, **l’étude HPS II** (*Physicians’ Health Study II*) qui n’a montré

aucun bénéfice de la vitamine E et de la vitamine C dans la prévention des événements cardiovasculaires chez l’Homme, rejoignant la liste déjà longue des études concordantes sur ce point et la méta-analyse montrant que la vitamine E pourrait même augmenter la mortalité totale de façon dose-dépendante.

**D’autres essais de forte puissance peuvent être associés à cette série, mais ils vont, de fait, faire l’objet de nombreuses discussions afin de juger de leur apport réel à la pratique et, dans ces discussions, les sous-groupes et critères secondaires seront mis en avant :**

>>> Ce sera le cas de **l’étude HF ACTION** (*Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training*) qui ne montre pas de bénéfice clinique net de la pratique d’un exercice physique régulier chez les insuffisants cardiaques et qui a fait l’objet d’une présentation complémentaire rapportant une amélioration d’un score de qualité de vie.

>>> Ce sera aussi le cas de **l’étude TIMACS** (*TIMing of intervention in Acute Coronary Syndrome*) qui n’a pas réussi à démontrer qu’une stratégie invasive précoce dans les syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du segment ST pouvait apporter un bénéfice supplémentaire par rapport à une stratégie conservatrice, sauf peut-être chez les patients de plus haut risque cardiovasculaire.

>>> Enfin **l’étude THINRS** (*The Home INR Study*) n’a pas démontré d’effet sur le critère principal évalué (un critère ambiteux) de la surveillance de l’INR par le patient au domicile par un appareil spécifique. Elle a, en revanche, montré que cette stratégie, chez un patient éduqué, est faisable et sans danger.

>>> Il faut aussi probablement ranger dans ces études de puissance suffisante **l’étude SEARCH** (*Study of the Effec-*

*tiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*) qui a évalué deux niveaux de diminution du LDL-cholestérol ainsi que l'effet de vitamines du groupe B (permettant de diminuer l'homocystéine) en prévention cardiovasculaire secondaire. L'analyse de cette étude nécessite de disposer de la publication complète de ses résultats, car les données présentées lors du congrès ont été incorporées, sans être vraiment détaillées, dans deux méta-analyses confirmant pour l'une que les vitamines du groupe B n'apportent pas de bénéfice en prévention des événements cardiovasculaires alors qu'elles permettent de diminuer l'homocystéinémie, et pour l'autre que plus le LDL-cholestérol est abaissé et plus bas est le risque d'événements cardiovasculaires.

#### **Certaines études peuvent être discutées quant à leur méthode et leur puissance :**

>>> Il en est ainsi de l'**étude JPAD** (*Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes*), conduite en ouvert et n'ayant enregistré qu'un faible nombre d'événements. Cette étude a montré que l'aspirine ne prévient pas les événements cardiovasculaires majeurs chez les diabétiques de type 2.

>>> De même, l'**étude FIT Heart** (*Family-based Intervention Trial to Improve Heart Health*), menée chez 501 patients, a quant à elle montré que le conseil de sujets se rendant à l'hôpital pour voir un proche hospitalisé pour un problème cardiaque aigu ne modifiait pas significativement leur cholestérolémie LDL à 1 an.

#### **Certaines études ne sont que le préambule de nouvelles voies de recherche ou de développement clinique :**

>>> Il en a été ainsi de l'étude **ATLAS ACS TIMI 46 trial**, étude de recherche de la posologie la plus efficace et la mieux tolérée d'un nouvel antithrombotique, le rivaroxaban, un inhibiteur direct du facteur Xa, actif par voie orale, chez des patients en syndrome coronaire aigu. Les résultats de cet essai ne peuvent, en l'état actuel de la pratique, être qualifiés que de "prometteurs". Il en est de même pour une autre étude ayant évalué l'effet d'un traitement par interféron sur la charge virale de patients ayant une cardiomyopathie d'origine virale.

#### **Et enfin, comme pour les deux derniers travaux cités, il est surprenant que certaines études aient été présentées dans les Late Breaking Clinical trials :**

>>> L'une est, en effet, la reprise d'un essai présenté à l'ACC en mars 2008 et publiée dans le *JACC*. Elle concerne l'évaluation d'une même stratégie dans une même population, et seul le critère évalué est différent par rapport à la présentation précédente. Dans cette étude qui pourrait être dénommée **VASP bis**, la posologie d'un traitement par le clopidogrel est adaptée à la réponse obtenue à un test d'agrégation plaquettaire, le VASP, chez des patients devant bénéficier d'une angioplastie coronaire. En mars dernier, il avait été montré que cette stratégie permet de réduire l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs ; à l'AHA, il a été montré une réduction de l'incidence des thromboses précoces de stent. Ce travail illustre la recherche sur les stratégies permettant de pallier la résistance aux divers antiagrégants plaquettaires.

>>> L'**étude BACH** a comparé la puissance de trois marqueurs pour évaluer le pronostic de l'insuffisance cardiaque, le BNP, le NT-proBNP et la proADM (Mid-Regional pro-Adrenomedullin). Cette étude, dont les résultats ont été noyés dans de multiples analyses statistiques, a surtout valu par la discussion menée par Milton Packer qui a montré que la statistique ne saurait remplacer l'appréciation de la valeur d'un test dans son rapport à la démarche clinique. M. Packer a, au passage, raillé les études évaluant une "optimisation du traitement de l'insuffisance cardiaque" lorsque le marqueur reste à un niveau élevé, en demandant si les patients ayant un marqueur à une valeur basse devaient avoir un traitement "sous-optimal" ?

>>> Le registre dénommé **Mass-DAC**, qui a comme seule valeur reconnue d'être conduit "dans la vie réelle", indique (puisque un registre ne peut conduire à démontrer) que les stents actifs améliorent le pronostic des diabétiques par rapport aux stents nus et permettent de diminuer la mortalité de ces patients (ce que les essais cliniques comparatifs n'ont absolument pas mis en évidence).

>>> Et enfin, un congrès n'est décidément pas complet si une étude évaluant l'effet d'un traitement sur l'évolution de la plaque d'athérome en échographie intracoronaire n'est pas présentée. Cela a donc été le cas avec l'étude **APPROACH** (*Assessment on the Prevention of Progression by Rosiglitazone on Atherosclerosis in Type 2 Diabetes Patients with Cardiovascular History*) qui a comparé deux antidiabétiques oraux, une glitazone et un sulfamide sans montrer de différence d'effet entre les deux traitements sur le critère principal.

Les 16 études de ces sessions ayant été brièvement passées en revue, nous présenterons dans cet article les résultats des essais nous paraissant avoir le plus de pertinence pour la pra-

tique clinique. JUPITER et I Preserve feront l'objet d'un article séparé.

## ■ L'ETUDE JPAD

### 1. – Principes et enjeux

L'étude JPAD avait pour objectif d'évaluer l'effet de l'aspirine à faible posologie quant à la possibilité de diminuer le risque d'événements cardiovasculaires majeurs chez des diabétiques de type 2 sans antécédents cardiovasculaires.

Cette étude était justifiée car, même si la plupart des recommandations des Sociétés savantes préconisent l'utilisation de l'aspirine en prévention primaire chez les diabétiques, il n'y a pas de preuve réelle que ce traitement ait un rapport bénéfice/risque favorable dans cette population.

Bien qu'évaluant une question importante, l'étude JPAD a une portée limitée : c'est une étude en ouvert, menée dans une population de taille relativement réduite.

### 2. – Méthode

Les patients inclus dans cet essai devaient être des diabétiques de type 2, âgés de 30 à 85 ans, et ne pas avoir de pathologie cardiovasculaire. La posologie d'aspirine évaluée était comprise entre 81 et 100 mg/j.

Cette étude a été conduite en ouvert, selon le schéma PROBE. Le traitement était administré en ouvert et l'évaluation des événements était faite en aveugle, c'est-à-dire sans savoir si les patients avaient été inclus dans le groupe devant recevoir l'aspirine ou dans le groupe contrôle. Il y avait donc un groupe sous aspirine et un groupe sans aspirine, mais pas de groupe sous placebo.

Le critère primaire évalué était composé des événements coronariens, fatals ou non, des AVC, fatals ou non, et de la survenue d'une artérite des membres inférieurs.

### 3. – Résultats

L'étude a été conduite chez 2539 diabétiques de type 2, âgés en moyenne de 66 ans et enrôlés entre décembre 2002 et mai 2005. Parmi ces patients, 26 % recevaient une statine, 21 % un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2, 14 % un IEC, et 6 % un bêtabloquant. Le suivi médian a été de 4,37 ans.

Au terme de ce suivi, alors que 154 événements du critère primaire ont été enregistrés, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les groupes concernant l'incidence de ces événements : soit 68 événements dans le groupe sous aspirine (avec une incidence de 13,6 pour 1000 patients-années) et 86 dans le groupe sans aspirine (avec une incidence de 17,0 pour 1000 patients-années ; risque relatif : 0,80 ; IC 95 % : 0,58-1,10 ;  $p = 0,16$ ).

Il a été mis en évidence un bénéfice significatif de l'aspirine sur un critère secondaire (les événements coronaires et cérébrovasculaires fatals), mais cet effet concerne peu d'événements (1 seul événement dans le groupe aspirine, un AVC, et 10 dans le groupe sans aspirine, soit 5 infarctus du myocarde et 5 AVC [avec un risque relatif de 0,10 ; IC 95 % : 0,01-0,79 ;  $p = 0,0037$ ]). Il n'a été mis en évidence aucun bénéfice significatif sur chacun des critères suivants : événements coronaires, IDM fatals, IDM non fatals, angor instable, AVC fatals ou non, AVC fatals et artérite.

Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes en termes d'incidence des événements hémorragiques et il a été enregistré 5 AVC hémorragiques dans le groupe sous aspirine (incidence de 1,0 pour 1000 patients-années) et 3 dans le groupe sans aspirine (incidence de 0,6 pour 1000 patients-années).

### 4. – Points forts et implications

L'étude JPAD ne permet pas de montrer que l'aspirine apporte un bénéfice significatif en termes de prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez des diabétiques de type 2. Cette étude montre une tendance à un tel effet mais, soit cet effet n'existe pas, soit l'étude manque de puissance pour le démontrer. Enfin, cet effet, s'il existe, est peut-être de faible ampleur.

Il est important de considérer qu'aujourd'hui encore et en contradiction avec ce que prônent les principales recommandations pour la pratique, le bénéfice de l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire n'est pas démontré chez les diabétiques. Son risque n'est pas non plus parfaitement évalué et en réalité une telle stratégie ne devrait pas être proposée.

Dans ce contexte, il est intéressant de signaler qu'une autre étude récente, l'étude POPADAD (voir encadré), menée chez des diabétiques ayant une artérite des membres inférieurs asymptomatique n'a pas montré non plus de bénéfice de l'aspirine.

### L'étude POPAPAD

(*The prevention of progression of arterial disease and diabetes*)

Les résultats de l'étude POPADAD sont disponibles en ligne sur le site du *BMJ* depuis mi-octobre 2008.

Cette étude, conduite en double aveugle contre placebo, a permis d'évaluer l'effet de l'aspirine à la posologie de 100 mg/j chez 1276 diabétiques de type 2, Ecossais, ayant une artérite asymptomatique (définie par un IPS inférieur ou égal à 0,99) et âgés d'au moins 40 ans. Il avait deux critères primaires principaux comprenant des événements cardiovasculaires majeurs.

Au terme de l'essai, 116 événements du critère primaire sont survenus chez les 638 patients ayant reçu l'aspirine et 117 chez les 638 ayant reçu le placebo (incidences respectives : 18,2 % et 18,3 % ; risque relatif : 0,98 ; IC 95 % : 0,76-1,26 ; p = 0,86). Aucun des événements cardiovasculaires majeurs pris individuellement n'a par ailleurs été réduit significativement par l'effet de l'aspirine.

Cet essai, comme l'étude JPAD, a été spécifiquement conduit chez des diabétiques, et, comme l'étude JPAD, ne montre pas de bénéfice de l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire chez les diabétiques de type 2.

Pourquoi, l'aspirine n'aurait-elle pas d'effet bénéfique chez les diabétiques de type 2 alors que ces patients sont à risque cardiovasculaire élevé ? Plusieurs réponses peuvent être envisagées.

>>> Si l'absence d'effet bénéfique n'est pas établie, cela ne veut pas dire qu'il n'y a pas de bénéfice, mais peut-être simplement que les études manquent pour affirmer ce bénéfice. Ainsi, du fait de l'enjeu de Santé publique, deux essais importants sont en cours afin d'évaluer cet effet :

- l'étude ACCEPT D, conduite chez 4700 diabétiques et devant totaliser 515 événements cardiovasculaires majeurs. Cet essai est conduit selon le modèle PROBE et évalue une posologie de 100 mg/j,
- l'étude ASCEND, conduite chez 10000 diabétiques âgés d'au moins 40 ans. Cet essai est conduit en double aveugle contre placebo et la posologie d'aspirine évaluée est de 100 mg/j.

>>> Une autre réponse est qu'il pourrait ne pas y avoir de bénéfice de l'aspirine en prévention primaire, et d'ailleurs les études conduites chez les non diabétiques en prévention primaire n'ont pas permis d'identifier clairement un type de patient pour lequel le rapport bénéfice/risque de l'aspirine serait favorable en prévention primaire. Ainsi, ce n'est pas parce que le niveau de risque cardiovasculaire d'un diabétique en prévention primaire est équivalent à celui d'un non diabétique en prévention secondaire qu'un diabétique tirera obligatoirement un effet bénéfique d'une stratégie validée en prévention secondaire.

>>> Enfin, l'aspirine pourrait ne pas avoir de bénéfice chez le diabétique de type 2. Il a été montré en effet que ces patients sont plus sujets à développer une résistance à l'aspirine que les non diabétiques. Certaines études ont indiqué que cette résistance pouvait être diminuée en utilisation des posologies plus élevées (en l'occurrence 325 mg/j). De ce fait, si les études

ACCEPT D et ASCEND étaient négatives, l'hypothèse d'un bénéfice de l'aspirine en prévention primaire chez les diabétiques ne pourrait pas être complètement rejetée et des études avec une posologie supérieure deviendraient nécessaires.

**En pratique, en cette fin d'année 2008, la recommandation consistant à proposer de l'aspirine en prévention primaire chez le diabétique ne repose pas sur des preuves solides et devrait être modifiée en attendant les autres études en cours évaluant cette stratégie.**

#### 5. – A noter

A l'issue de sa présentation, les résultats de l'étude JPAD ont été publiés dans le *JAMA* avec un éditorial d'accompagnement. Il est par ailleurs intéressant de lire l'étude POPAPAD, notamment son introduction, qui fait la synthèse des données disponibles concernant l'utilisation de l'aspirine chez les diabétiques et illustre la contradiction entre ces données et les recommandations.

## ■ L'ETUDE HF ACTION

### 1. – Principes et enjeux

Les recommandations pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique proposent que les patients atteints de cette pathologie pratiquent un exercice physique régulier. Cette recommandation repose sur les données d'une méta-analyse publiée en 2004 qui a montré un effet favorable de cette stratégie de prise en charge. Cependant, les études ayant servi à élaborer cette méta-analyse ont d'importantes limites. Ainsi, peu de patients (en moyenne une quarantaine par étude) ont été inclus dans chaque essai, le suivi était relative-

ment court (en moyenne 13 semaines) et quasiment toutes les inclusions ont été faites en milieu hospitalier.

C'est donc un enjeu majeur de l'étude HF ACTION que de pouvoir évaluer à grande échelle et avec un suivi prolongé en ambulatoire l'apport de l'exercice physique au pronostic de l'insuffisance cardiaque.

L'étude HF ACTION a donc été conduite pour répondre à la question: l'exercice physique régulier, continué à la maison après une réadaptation spécifique, permet-il d'améliorer le pronostic de patients ayant une insuffisance cardiaque ?

## 2. – Méthode

L'étude HF ACTION est un essai prospectif randomisé (sans double aveugle possible) ayant évalué, comparativement à une prise en charge usuelle, l'effet d'un réentraînement à l'effort en centre spécialisé, puis d'un exercice physique régulier au domicile sur la prévention de la mortalité et des hospitalisations (critère primaire) chez des insuffisants cardiaques de stades II à IV de la NYHA dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche était inférieure ou égale à 35 %.

Le programme de réentraînement à l'effort comprenait trois séances par semaine de 30 minutes en centre de réadaptation cardiaque pendant 3 mois (18 séances). Les patients devaient ensuite pratiquer 40 minutes d'exercice au domicile, sur vélo d'appartement ou tapis roulant, 5 jours par semaine. Leur temps d'exercice était par ailleurs enregistré ainsi que leur fréquence cardiaque.

Au-delà de l'évaluation des critères majeurs, il a été prévu de nombreuses analyses complémentaires, et notamment une étude évaluant la qualité de vie dont les résultats ont été rapportés durant les sessions de l'*American Heart Association*.

## 3. – Résultats

L'étude a été conduite aux Etats-Unis, au Canada et en France. L'ensemble des 2331 patients inclus dans cette étude bénéficiaient d'une prise en charge thérapeutique jugée optimale: plus de 90 % d'entre eux recevaient un IEC et un bêta-bloquant et 45 % avaient soit un défibrillateur automatique implantable, soit un stimulateur multisite, soit les deux.

Au terme des 3 ans de suivi, il n'a pas été mis en évidence de bénéfice significatif de l'exercice physique sur le critère primaire (en analyse non ajustée), mais seul un tiers des patients

ont pratiqué l'exercice physique à la durée hebdomadaire recommandée dans la période de suivi à domicile. Durant l'essai, 796 patients (68 %) du groupe contrôle sont décédés ou ont été hospitalisés; cela a été le cas pour 759 patients (65 %) des patients dans le groupe assigné à un exercice physique régulier. Les taux respectifs de décès dans les deux groupes ont été de 17 % (198 patients) et 16 % (189 patients).

Après ajustement des résultats sur les principales caractéristiques prédictives du pronostic (antécédent de fibrillation auriculaire, dépression, FEVG et capacité d'exercice à l'inclusion), il a été mis en évidence une diminution significative, de 11 % en valeur relative des événements du critère primaire dans le groupe assigné à l'exercice physique ( $p = 0,03$ ). Selon le même mode d'analyse, le risque de décès et d'hospitalisation pour une complication de l'insuffisance cardiaque a été diminué significativement par l'exercice, avec une réduction relative du risque de 15 % ( $p = 0,03$ ). Il n'a pas été rapporté d'effet indésirable de l'exercice chez les patients inclus dans le groupe exercice et, notamment, il n'y a pas eu de chocs électriques durant l'exercice ou après, chez les 40 % ayant un défibrillateur.

La qualité de vie a été régulièrement évaluée par un questionnaire spécifique comprenant 23 items permettant de calculer un score (questionnaire dénommé Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire ou KCCQ). Le score était équivalent dans les deux groupes comparés à l'inclusion, mais a été amélioré à 3 mois dans le groupe assigné à l'exercice physique ( $p = 0,0005$ ) et la différence entre les groupes s'est maintenue durant toute la durée de l'étude, sans varier ultérieurement.

## 4. – Points forts et implications

L'étude HF ACTION, conduite dans des conditions plus à même de juger de l'effet de l'exercice physique chez les insuffisants cardiaques que les essais antérieurs sur ce thème, n'a pas confirmé les données d'une méta-analyse issue de ces essais. La pratique régulière de l'exercice physique n'améliore pas le pronostic de patients ayant une insuffisance cardiaque chronique.

Toutefois, si cette étude s'approche de la pratique, elle a enrôlé des patients traités de façon optimale et qui n'ont pas pu atteindre ou effectuer la quantité d'exercice préétablie. De ce fait, il est possible que l'exercice physique n'apporte pas de bénéfice supplémentaire chez des patients correctement traités ou qu'il n'apporte pas de bénéfice quant sa quantité est insuffisante.

**Dès lors, faut-il ou ne faut-il pas inscrire un patient en insuffisance cardiaque en centre de réadaptation ?** En pre-

mier lieu, une telle inscription ne devrait être envisagée que chez des patients stables et recevant un traitement déjà optimal : le premier objectif de la prise en charge reste donc l'optimisation du traitement médical. Une fois cette étape franchie, l'étude HF ACTION a démontré que l'exercice physique n'entraîne pas de risque et améliore la qualité de vie. Par ailleurs, la pratique de la rééducation est un bon moyen d'éducation. Tous ces éléments devraient nous encourager à proposer une telle stratégie à certains patients qui y sont favorables.

**En pratique, en prenant en compte l'ensemble des données complexes de cette étude et notamment l'ajustement des résultats aux caractéristiques cliniques des patients, l'exercice physique régulier peut être proposé en complément du traitement pharmacologique dans l'insuffisance cardiaque.**

## 5. – A noter

Le protocole de l'étude était disponible préalablement à sa présentation sur le site [clinicaltrials.org](http://clinicaltrials.org) et les résultats de l'étude n'étaient pas publiés lorsque cet article a été écrit.

## ■ L'ETUDE THINRS

### 1. – Principes et enjeux

Depuis quelques années, des appareils permettant la mesure de l'INR à la bandelette (comme pour la glycémie) sont développés (tel le CoaguChek et le CoaguChek XS par Roche Diagnostics et l'INRatio par la société AAZ-LMB) et disponibles à l'achat pour les particuliers. Pour les Français, les appareils pouvaient initialement être achetés à l'étranger (depuis 2005 ou 2006 suivant l'appareil) et, depuis le 7 juillet 2008, ces dispositifs avec leurs bandelettes et leurs lancettes peuvent être obtenus en pharmacie. Ils sont pris en charge par la Sécurité sociale pour les sujets de moins de 18 ans traités par AVK au long cours.

L'étude THINRS avait comme objectif d'évaluer l'apport de cette méthode de surveillance de l'INR en termes d'amélioration du pronostic cardiovasculaire (en permettant de réduire l'incidence des événements emboliques et hémorragiques) de patients recevant des AVK au long cours. Cette étude n'évaluait pas la faisabilité de la méthode à grande échelle.

### 2. – Méthode

Les patients inclus dans cette étude étaient pris en charge par l'administration des Vétérans aux Etats-Unis. Tous ont eu une

	Surveillance usuelle n = 1 457 Nombre	Surveillance par autocontrôle n = 1 465 Nombre
AVC	32	31
Hémorragies majeures	189	173
Décès	157	152
Total	378	356

Tableau 1 : Résultats principaux de l'étude THINRS.

période de 2 à 4 semaines de formation à l'utilisation de l'appareil permettant de surveiller l'INR au domicile. Au terme de cette période, 2922 patients utilisant correctement l'appareil ont été randomisés pour que leur INR soit surveillé mensuellement de façon usuelle en laboratoire d'analyse médicale ou par eux-mêmes à leur domicile et de façon hebdomadaire. Les patients faisaient donc eux-mêmes leur mesure de l'INR, mais appelaient ensuite un centre investigateur pour l'adaptation de leur thérapeutique en fonction du résultat.

Le critère primaire de jugement comprenait les AVC, les hémorragies majeures et les décès.

### 3. – Résultats

Au terme d'un suivi moyen de 3 ans, il n'a pas été mis en évidence de diminution significative des événements du critère primaire chez les patients ayant surveillé eux-mêmes leur INR (**tableau 1**; RR : 0,87; IC 95 % : 0,74-1,03; p = 0,11).

L'INR a été plus souvent compris dans la zone cible chez les patients pratiquant l'autosurveillance que chez ceux sous surveillance usuelle.

### 4. – Points forts et implications

L'objectif de l'étude THINRS était ambitieux et n'a pas été validé : l'autosurveillance de l'INR couplée à un avis médical n'améliore pas le pronostic de patients recevant des AVK au long cours. Si cette étude montre la faisabilité de l'autosurveillance de l'INR et la possibilité par cette méthode d'améliorer la qualité de l'anticoagulation, elle ne fait que prolonger, avec un suivi de 3 ans, les résultats d'une méta-analyse publiée en 2006 et qui avait déjà abouti à cette conclusion (*Lancet*, 2006; 367 : 404-11).

Plusieurs remarques doivent être faites concernant l'étude THINRS :

- les patients inclus (quasi exclusivement des hommes et des anciens militaires) ont tous eu une formation spécifique et les résultats étaient interprétés par un service médical afin d'adapter la posologie des AVK,
- le taux d'événements évalué a été faible dans les deux groupes et le groupe sous surveillance usuelle avait un INR dans la zone cible pendant les deux tiers de l'étude.

Ces deux éléments ont pu influencer les résultats de cet essai qui a finalement comme mérite principal de confirmer que ce moyen de surveillance de l'INR chez des patients bien formés et médicalement suivis est aussi fiable que la surveillance en laboratoire d'analyse médicale. Pour les adultes souhaitant adopter cette méthode (à leurs frais), comme par exemple ceux voyageant régulièrement, il est utile que le

médecin leur rappelle qu'une formation à l'utilisation de ces autotests est indispensable pour obtenir des résultats fiables. Il est aussi important de rappeler qu'il n'existe pas, en France, de structures spécifiques de formation pour les adultes et qu'il reste prudent de communiquer le résultat au médecin. Se pose alors le problème médico-légal pour le médecin de prendre une décision thérapeutique sans avoir en sa possession un élément irréfutable...

#### 5. – A noter

Au moment où cet article est écrit, les résultats de l'étude THINRS n'étaient pas publiés. Le protocole de l'étude est paru en 2005 (*J Thromb Thrombolysis*, 2005 ; Jun : 163-72). ■

---

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