

CONGRÈS European Society of Cardiology

Le suivi à long terme d'un essai thérapeutique

À propos d'études présentées lors du congrès de la Société européenne de cardiologie de 2014

RÉSUMÉ : Des études analysant le suivi à long terme de patients inclus dans un essai thérapeutique contrôlé, qui peut être ou non terminé, sont régulièrement présentées et/ou publiées. Le terme "suivi à long terme" couvre de fait plusieurs cas de figure et pose plusieurs questions sur la valeur des renseignements fournis et sur la nature des enseignements apportés par ces études.

Lors du congrès de l'ESC 2014, les suivis à long terme de plusieurs essais thérapeutiques ont été présentés et parfois publiés concomitamment. Le report des résultats de trois de ces études permet d'illustrer quelques-uns des problèmes rencontrés dans les suivis à long terme des patients inclus dans des essais thérapeutiques.



→ **F. DIÉVERT**
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Divers cas de figure

1. Traitement initial, suivi planifié

Dans certains cas, il est prévu qu'une étude aura un suivi nettement plus prolongé que celui pendant lequel un traitement est appliqué. C'est essentiellement le cas lorsqu'un traitement est effectué sur une période courte et que l'on souhaite connaître son effet sur le pronostic à long terme.

Les données recueillies pendant ou juste après la période d'application du traitement permettent d'en évaluer la sécurité et les risques. Les données à court, moyen et long terme permettent, outre une appréciation de la sécurité différée, d'en évaluer l'apport sur le pronostic de la maladie prise en charge. Dans ce cas de figure, plusieurs résultats peuvent être régulièrement présentés et/ou publiés, concernant des périodes intermédiaires de suivi et des critères divers. C'est ainsi qu'à divers congrès seront présentés les résultats à 30 jours, 1 an, 3 ans et 5 ans de ces études.

Il en est ainsi, par exemple, des stratégies de prise en charge de maladies aiguës comme l'infarctus du myocarde (IDM), permettant d'évaluer les effets différés de divers traitements comme l'angioplastie primaire, des stents particuliers ou divers antithrombotiques. Cela peut être aussi le cas de traitements destinés à des maladies chroniques mais supposés être "préventif" ou "curatif" d'emblée. C'est le cas, par exemple, lorsque l'on compare la chirurgie de pontage à l'angioplastie coronaire dans la maladie coronaire stable. Dans ce cas, que l'étude soit conduite en ouvert ou en aveugle, le choix de départ n'est plus modifiable, l'effet de la randomisation perdure même si, dans certaines situations, il y a des possibilités qu'un patient change de groupe au fil du temps (*crossover*). Ce qui caractérise ces études est que le suivi est prévu d'emblée, accepté – notamment par le patient qui a signé un consentement pour un tel suivi – codifié, planifié et financé.

>>> Dans le premier exemple cité, celui de l'IDM, si une étude évalue l'effet d'un

CONGRÈS European Society of Cardiology

traitement administré de façon brève pour une situation aiguë (fibrinolyse par exemple), il est nécessaire de savoir si ce traitement a des effets à court et long terme et/ou dans quels délais un effet peut apparaître et/ou si un effet constaté se maintient dans le temps... Le suivi prolongé est donc nécessaire, et il est utile qu'il soit planifié dès la conception de l'étude.

>>> Dans le deuxième exemple cité, celui de la revascularisation coronaire, les traitements comparés peuvent avoir des effets respectifs dépendant du temps. Ainsi, dans une étude comparant pontages et angioplasties coronaires, le pronostic peut être initialement meilleur avec l'angioplastie et secondairement meilleur avec la chirurgie sur certains événements, mais ces différences auront-elles une influence sur la mortalité totale à long terme ? Le suivi prolongé est, là aussi, indispensable et doit être planifié dès la conception de l'essai.

L'avantage de cette situation, c'est-à-dire lorsque le suivi est planifié d'emblée, est que théoriquement la qualité du suivi est assurée, notamment il peut (et devrait) être prévu que les événements survenus pendant le suivi soient évalués par un comité spécifique. L'inconvénient de cette situation est que l'aveugle, lorsqu'il y en avait, est rapidement levé. Dans certains cas, il n'y a plus possibilité de changer de groupe, dans d'autres cas cela reste possible. Dans ce dernier cas, que vont faire les médecins et les patients sachant qu'un traitement exerce un effet différent d'un autre ? S'ils demandent à aller vers le groupe pour lequel un bénéfice est démontré, cela va-t-il modifier l'appréciation de l'effet d'une des deux stratégies à long terme ?

2. Traitement prolongé, essai arrêté, suivi aléatoire

Dans de nombreux essais thérapeutiques contrôlés, un suivi moyen est planifié selon un nombre d'événements

à atteindre pour permettre à un résultat d'avoir une puissance acceptable. En pratique, ce suivi oscille le plus souvent entre 18 mois et 5 ans. Au terme de ce suivi, mais aussi parfois lors d'une analyse intermédiaire, un résultat en faveur d'un traitement a une certaine puissance, ou la poursuite de l'essai n'est pas utile car aucune différence n'apparaît entre les groupes, l'aveugle est donc levé et les résultats sont présentés. De ce fait, tant les médecins investigateurs que les patients savent quelle stratégie, parmi celles évaluées, apporte un bénéfice ou non, voire est nocive. À la fin de l'essai, les attributs de l'aveugle ne sont plus présents, mais il arrive que les investigateurs, le sponsor et/ou les agences souhaitent connaître les effets des traitements évalués à un terme plus long que celui de l'étude.

Dans ce cas, des accords et des modalités spécifiques, dont le financement, pour un suivi prolongé n'ont peut-être pas été prévus lors de la conception de l'essai. Il faut donc établir un nouveau protocole permettant de savoir comment et quels patients vont être suivis.

Ce type de suivi a plusieurs limites, des limites pratiques mais surtout une limite conceptuelle. Parmi les limites pratiques, il y a celle de la qualité du suivi des patients qui risque d'être imparfait, celle de la disparition des attributs de la randomisation (comme le biais de sélection des survivants par exemple) et surtout de l'aveugle au terme de l'étude. Un tel suivi devient donc un suivi de cohorte, celle de la sélection des patients qui seront suivis, notamment les survivants, en sachant qu'il peut y en avoir davantage dans un groupe que dans un autre... La limite conceptuelle est qu'il est difficile de juger de la valeur des renseignements et/ou enseignements obtenus par un suivi de cohorte dont les groupes comparés ne diffèrent plus au terme de l'essai en termes de traitements pris, car à la fin de l'essai les prises en charges vont le plus souvent tendre à

s'uniformiser dans les divers groupes créés initialement par randomisation.

3. Exposition variable à un marqueur ou facteur de risque

Enfin, les essais thérapeutiques contrôlés évaluent souvent des traitements actifs sur des critères intermédiaires, voire substitutifs, comme la pression artérielle ou le LDL par exemple. Lors de l'essai, par principe, il y a une différence de niveau de ces critères intermédiaires entre les groupes comparés, et ce tant que les patients ayant le traitement évalué le prennent et tant que les patients des groupes contrôles ne prennent pas ce traitement ou le prennent à une dose moindre. À la fin de l'étude, la différence de niveau dans la valeur du critère intermédiaire disparaît souvent entre les deux groupes comparés puisque les stratégies thérapeutiques appliquées aux patients des divers groupes tendent à se rejoindre. La question alors posée est : une différence entre deux groupes dans le niveau d'un critère intermédiaire et pendant une période donnée entraîne-t-elle un effet qui perdure, disparaît, s'amplifie ? C'est à ce type de questions que tentent de répondre les études faisant un suivi prolongé au-delà du terme de certains essais cliniques. Les réponses apportées, compte tenu de la méthode ouverte de suivi, de la sélection des patients suivis, des modalités de recueil des données ne seront qu'imparfaites mais étayeront ou généreront quelques hypothèses sur les effets possibles à long terme des traitements évalués.

Mais revenons à l'ESC.

Un cas en théorie simple : le suivi à 1 an de l'étude TASTE

L'étude TASTE est le plus grand essai, en termes de nombre de patients inclus, ayant évalué la thromboaspiration par rapport à l'absence de thromboaspiration préalablement à une angioplastie primaire dans l'IDM aigu.

Dans cet essai randomisé, 7 244 patients ont été inclus, et il était d'emblée prévu de fournir les résultats concernant le critère principal évalué : la mortalité totale, à deux périodes de suivi, c'est-à-dire à 30 jours, ce qui constituait le critère primaire et à 1 an, ce qui constituait le principal critère secondaire.

Les résultats à 30 jours de l'étude TASTE ont été présentés et publiés en septembre 2013. Ils n'ont montré aucun effet de la thromboaspiration sur la mortalité totale (décès : 103 patients sur 3 621 soit 2,8 % avec aspiration et 110 sur 3 623 soit 3,0 % sans aspiration ; RR : 0,94 ; IC 95 % : 0,72-1,22 ; p = 0,63).

Ce résultat était en contradiction avec ceux d'études de plus faible taille préalablement publiées. Par ailleurs, il semblait apparaître un léger écart entre les courbes de survie, faisant dire aux tenants de la thromboaspiration qu'un mois de suivi était peut-être trop court pour juger de l'apport de la technique.

Les résultats à 1 an de l'étude TASTE ont été présentés lors de l'ESC 2014 et publiés concomitamment. Aucun des patients n'a été perdu de vue. Ces résultats à 1 an n'ont montré aucun effet de la thromboaspiration sur la mortalité totale (décès : 191 patients sur 3 621 soit 5,3 % avec aspiration et 202 sur 3 623 soit 5,6 % sans aspiration ; RR : 0,94 ; IC 95 % : 0,78-1,15 ; p = 0,57).

Il n'y a pas eu de différence non plus entre les groupes comparés à 1 an en termes de réhospitalisations pour infarctus du myocarde (RR : 0,97 ; IC 95 % : 0,73-1,28 ; p = 0,81) ni en termes de thromboses de stents (RR : 0,84 ; IC 95 % : 0,50-1,40 ; p = 0,51).

Ici, le cas est simple : un traitement effectué en une seule fois, en phase aiguë, n'a pas d'effet à court et long terme dans une étude où le suivi à long terme était d'emblée programmé et a été exceptionnel en qualité. TASTE constitue la

plus grande étude disponible dans ce domaine, et son résultat devrait contribuer à changer les pratiques.

À noter que, lors du congrès du TCT quelques jours après l'ESC, plusieurs orateurs ont défendu l'utilité de la thromboaspiration en indiquant qu'il n'y avait aucune raison de ne pas l'utiliser lorsque la charge thrombotique était importante, notamment pour diminuer le risque de thrombose précoce de stent. Cependant, cette remarque n'a pas pris en compte les résultats complémentaires de l'étude TASTE : d'une part, dans TASTE, il n'y a pas de réduction des thromboses de stents ; d'autre part, les analyses complémentaires de cette étude à 1 an ont montré que l'effet sur le critère primaire était homogène dans tous les sous-groupes, notamment indépendamment de la charge thrombotique et du flux TIMI avant angioplastie.

Mais un cas simple comme TASTE peut être plus complexe qu'il n'y paraît : si l'étude TASTE semblait avoir tranché le débat de l'utilité de la thromboaspiration lors de l'angioplastie primaire d'un IDM, deux reproches lui sont fait :

- le premier est celui d'une randomisation non usuelle car faite à partir de patients consécutifs inclus dans les registres SWEDEHEART et SCAAR, registres de suivi de patients scandinaves, et non selon les critères classiques d'une sélection de patients pour un essai randomisé. Si certains y ont vu un avantage, d'autres y ont vu un problème (les éléments de ce débat sont présentés dans l'éditorial de M.S. Lauer et R.B. D'Agostino ayant accompagné la publication des résultats à 30 jours de l'étude TASTE dans le *NEJM*) ;

- le deuxième est le manque potentiel de puissance de l'étude puisqu'à 30 jours il n'y a eu que 213 décès, et à 1 an il n'y en a eu "que" 391. Si les chiffres paraissent importants, ils sont toutefois inférieurs à ceux ayant servi à bâtir l'hypothèse statistique (456 décès à 30 jours), et l'étude n'avait donc pas la puissance

suffisante pour exclure une diminution de mortalité de 20 à 30 %

C'est ainsi qu'un nouvel essai a débuté, l'étude TOTAL, devant enrôler 11 000 patients, et conduit jusqu'à ce qu'un nombre prédéterminé des événements du critère primaire (décès cardiovasculaires, "ré-infarctus", chocs ou insuffisance cardiaque) soient survenus.

Un cas emblématique : le suivi à 1 an de l'étude SYMPLICITY HTN3

L'étude SYMPLICITY HTN3 avait comme objectif d'évaluer si une dénervation rénale pouvait être supérieure à une procédure simulée de dénervation pour réduire de plus de 5 mmHg la pression artérielle systolique (PAS) à 6 mois chez des patients ayant une hypertension artérielle (HTA) résistante.

Dans cet essai, à 6 mois de suivi, la PAS a diminué dans le groupe de patients ayant eu une dénervation effective mais aussi dans le groupe ayant eu une procédure simulée, et la différence de PAS entre les groupes n'a pas été supérieure à 5 mmHg. La conclusion de cet essai, au terme de ce suivi, est que la dénervation rénale effective n'a pas plus d'effet qu'une procédure simulée de dénervation rénale sur les chiffres de PAS. Cela a fait logiquement évoquer un effet placebo de la technique de dénervation rénale.

Une fois le résultat de cette étude connu, plusieurs partisans de la technique de dénervation rénale ont jugé qu'un recul de 6 mois était trop faible pour évaluer l'apport de la technique, et nombre de commentateurs ont alors écrit "*Attendons les résultats à long terme afin de mieux connaître l'effet réel de la technique.*"

Selon le protocole de l'étude, le critère primaire devait être évalué à 6 mois, et un suivi de 3 ans des patients a été

CONGRÈS European Society of Cardiology

d'emblée prévu pour connaître les effets à long terme de la technique. Lors de l'ESC 2014, les résultats à 1 an de l'étude SYMPPLICITY HTN3 ont été présentés, mais ils ont réservé plusieurs surprises.

En effet, si un suivi à long terme de l'étude a bien été prévu, au terme des 6 premiers mois moyens de suivi de l'ensemble des patients, l'aveugle a été levé et donc – tant les médecins que les patients – ont pu savoir si le patient avait eu ou non une dénervation effective.

>>> Premier paradoxe : le suivi prolongé devait donc être fait en ouvert, ce qui limite la valeur d'une évaluation dans un essai où un effet placebo est plausible.

>>> Deuxième paradoxe, lors de la levée de l'aveugle, les patients qui n'avaient pas eu initialement de dénervation pouvaient alors choisir d'en avoir une ou pas. Si, comme l'indique le résultat à 6 mois de l'étude, l'effet de la dénervation peut être un effet placebo, c'est-à-dire un effet clinique influencé par le fait que le patient pense avoir reçu ou non un traitement, suivre 6 mois de plus des patients alors qu'ils savent s'ils ont eu ou non le traitement et alors qu'ils peuvent choisir de l'avoir s'ils ne l'ont pas déjà eu, ne permet plus de savoir quel est l'effet réel, spécifique, de ce traitement.

>>> Troisième paradoxe, parmi les 171 patients n'ayant pas eu initialement la dénervation, alors que celle-ci est sans effet sur la PAS, 60 % (n = 101) vont choisir d'avoir une dénervation rénale, 40 % (n = 70) choisissant de ne pas en avoir.

>>> Et quatrième paradoxe, que les patients aient eu une dénervation rénale initiale (sans le savoir) ou qu'ils l'aient eu à 6 mois, selon leur choix, ou qu'ils n'aient pas eu de dénervation rénale du tout à 1 an de suivi moyen après la randomisation, il n'y eut aucune différence significative de PAS entre ces trois groupes.

Ce qui rend cette étude emblématique, c'est qu'au terme des premiers résultats, il y a une forte présomption que la baisse de pression artérielle obtenue avec une dénervation soit la résultante d'un effet placebo. Et ce parce que dans le groupe ayant eu une procédure simulée, c'est-à-dire ayant cru avoir la procédure, la pression artérielle a aussi diminué, sans différence significative par rapport au groupe ayant eu la dénervation effective. Dès lors, lever l'aveugle au terme de 6 mois devrait modifier profondément les données et ne pas permettre d'évaluer correctement l'effet spécifique de la dénervation à long terme. Le paradoxe le plus criant dans cette étude est qu'au terme de 6 mois, parmi les patients ayant eu la procédure simulée qui apprennent qu'ils n'ont pas eu de dénervation et que celle-ci n'est pas plus efficace qu'une procédure simulée, 60 % demandent à avoir une dénervation...

On aura aussi compris qu'il sera impossible d'interpréter la valeur des résultats à 3 ans...

Un cas particulier : le suivi à 10 ans de l'étude ADVANCE

Les résultats de l'étude ADVANCE, branche pression artérielle (PA), ont été présentés et publiés en septembre 2007. Cette étude, en double aveugle contre placebo, avait comme objectif d'évaluer l'effet d'une diminution de la PA par une association d'un IEC et d'un diurétique (périndopril-indapamide) sur l'incidence des événements micro et macrovasculaires chez des diabétiques de type 2 (DNID). À noter que l'étude ADVANCE a été construite en plan factoriel afin d'évaluer aussi, mais en ouvert, l'apport d'un sulfamide hypoglycémiant, le gliclazide, sur le pronostic du DNID. Cette partie de l'étude, dénommée ADVANCE branche glycémiée, ne sera pas rapportée dans les lignes qui suivent, seule la branche PA étant rapportée.

Les événements macrovasculaires étaient constitués des IDM non fatals, des AVC non fatals ou des décès d'origine CV et les événements microvasculaires des aggravations d'une néphropathie ou d'une rétinopathie.

L'étude ADVANCE PA avait permis d'inclure 11 140 patients, et son suivi moyen avait été de 4,3 ans.

À l'inclusion, la PA était en moyenne à 145/81 mmHg et, dans le bras actif, par rapport au bras contrôle et durant l'essai, la PA a été plus basse de 5,6 mmHg pour la PAS (IC 95 % : 5,2-6,0 ; p < 0,0001) et de 2,2 mmHg pour la PAD (IC 95 % : 2,0-2,4 ; p < 0,0001).

Dans le groupe sous traitement actif, par rapport au groupe sous placebo, il y a eu une diminution significative de la somme des événements macro et microvasculaires avec une réduction relative du risque de 9 % (IC 95 % : 0 à 17) sans diminution significative de chacun de ces critères pris séparément (taux moindre d'événements macrovasculaires de 8 %, IC 95 % : -4 à 19 et d'événements microvasculaires de 9 %, IC 95 % : -4 à 20). La mortalité totale a été significativement réduite de 14 % (IC 95 % : 2 à 25) de même que la mortalité CV de 18 % (IC 95 % : 2 à 32).

À la suite d'ADVANCE, un suivi prolongé de patients inclus dans cette étude a pu être effectué, et le suivi total de ces patients a donc été en moyenne de 9,9 ans. Cette étude de suivi prolongé post-essai a été dénommée ADVANCE-ON (*ADVANCE post-trial observational study*). Lors du suivi prolongé, les patients étaient pris en charge par leur médecin traitant sans que les investigateurs de l'étude n'exercent une influence sur les traitements pris. Le critère principal de l'étude prolongée a été la mortalité totale, mais ont aussi été évalués séparément les IDM non fatals, les AVC non fatals et les décès CV, essentiellement sur données déclai-

ratives des patients et/ou des médecins investigateurs.

Les résultats présentés lors de l'ESC ont montré que :

- parmi les 11 140 patients inclus dans l'étude ADVANCE PA, à l'issue de l'étude initiale, 10 261 (92 %) étaient encore vivants et donc éligibles pour le suivi prolongé. Parmi ces patients, 8 494 (83 % des survivants) ont accepté de se soumettre au suivi prolongé. Pendant le suivi prolongé, 1 215 sont décédés et 2 148 n'ont pas eu de visite finale. À la fin du suivi prolongé, il y a donc eu 5 131 patients qui ont été soumis à la visite finale;

- lors de la première visite du suivi prolongé, à 2,9 ans, la pression artérielle était la même dans le groupe de patients initialement soumis au traitement et dans celui initialement soumis au placebo, soit une valeur moyenne de 137/75 mmHg;

- les traitements reçus par les patients durant la période de suivi prolongé étaient comparables (moins de 10 % dans chaque groupe recevaient l'association de perindopril et d'indapamide);
- à la fin de la période totale d'observation de 9,9 ans, la mortalité totale était significativement moindre (RR : 0,91 ; IC 95 % : 0,84-0,99 ; $p = 0,03$) dans le groupe initialement assigné au traitement par perindopril et indapamide que dans le groupe assigné au placebo. Il en était de même pour la mortalité CV (RR : 0,88 ; IC 95 % : 0,77-0,99 ; $p = 0,04$);

- en prenant en compte les diverses périodes de l'étude et en ne considérant que la mortalité totale, dans le groupe initialement sous traitement par rapport au groupe initialement sous placebo, il y a une réduction significative de la mortalité à l'issue de l'essai (RR : 0,86 ; IC 95 % : 0,75-0,98 ; $p = 0,03$), il n'y a pas de réduction significative de la mortalité pendant la période allant de la fin de l'essai à la fin du suivi prolongé (RR : 0,94 ; IC 95 % : 0,85-1,05), et il y a une réduction significative de la mortalité en prenant

en compte la totalité des 9 ans de suivi (RR : 0,91 ; IC 95 % : 0,84-0,99 ; $p = 0,03$).

On peut donc conclure, malgré les limites d'un tel suivi prolongé, que la persistance significative des bénéfices observés à l'issue des 9,9 années de suivi est due à l'effet initial de la baisse de PA par l'association de perindopril et d'indapamide durant l'essai ADVANCE.

Les résultats de l'étude ADVANCE-ON ont été publiés dans le *NEJM*, 20 jours après leur présentation à l'ESC, dans un article associant le suivi prolongé de la branche PA et celui de la branche glycémie (dont les résultats ont été présentés à l'EASD en septembre 2014).

Dans leur publication, les auteurs d'ADVANCE-ON ont évoqué des limites de leur travail parmi lesquelles :

- la prolongation du suivi a été prévue après la fin de l'essai, et il a fallu 2 ans pour créer les conditions de ce suivi, expliquant que la première visite post-étude n'ait eu lieu que 2,9 ans en moyenne après la fin de l'étude en aveugle ;

- tous les patients initialement randomisés n'ont pu être inclus dans le suivi prolongé et parmi les patients inclus, tous n'ont pas eu la dernière visite programmée, les données présentées ont donc pris en compte les dernières données connues pour chaque patient ;

- les données recueillies pendant le suivi prolongé n'ont pas été évaluées par un comité externe et indépendant mais ont été celles rapportées par le patient (entretien téléphonique, questionnaires...) voire ses proches, par leurs médecins, ou par la consultation du dossier médical ; les données cliniques et/ou biologiques n'ont été recueillies que sur un échantillon de 2 000 patients parmi ceux inclus dans le suivi prolongé ;

- comme de multiples comparaisons ont été faites en termes d'évaluation des critères, la puissance statistique des résultats est limitée. Par ailleurs, aucun ajustement n'a été fait dans l'analyse des critères évalués.

Ainsi, après avoir évoqué les limites mentionnées ci-dessus, les auteurs de l'étude concluent que, chez les patients diabétiques de type 2, la baisse de PA induite par l'association de perindopril et d'indapamide pendant une durée de 4,3 ans est associée à une réduction atténuée, mais qui reste significative à long terme, de la mortalité totale et cardiovasculaire. Ils ajoutent "*les comparaisons de la période post-étude de ce travail... sont génératrices d'hypothèses*".

Qu'attend-t-on des études de suivi à long terme ?

Dans les trois exemples présentés, les enseignements attendus du suivi à long terme sont différents.

- **Dans la première étude**, on souhaite savoir si un traitement proposé en phase aiguë d'une maladie peut avoir un effet, voire un effet persistant ou se modifiant avec le temps. L'hypothèse évaluée est simple et plausible : proposer une thromboaspiration avant une angioplastie primaire devrait permettre de réduire tant les conséquences de l'infarctus (moindre dégâts myocardiques) que d'améliorer la situation coronaire (moins de risque de thrombose de stent). Ces bénéfices escomptés devraient se traduire par une moindre incidence des insuffisances cardiaques et/ou des infarctus et donc par un bénéfice progressivement croissant dans le temps, notamment en termes de mortalité. Pour le moment, l'étude TASTE indique qu'il n'en est rien.

- **Dans la deuxième étude**, de même, on souhaite savoir si la dénervation rénale produit un effet tensionnel spécifique, c'est-à-dire différent de celui que produirait une procédure simulée et si cet effet est persistant voire se modifie avec le temps. Cette hypothèse résulte d'études préalables qui ont montré une diminution importante de la pression artérielle lors de la réalisation d'une dénervation

CONGRÈS European Society of Cardiology

rénale, mais ces essais n'avaient pas eu de groupe contrôle avec une procédure simulée. Toutefois, l'hypothèse évaluée dans l'étude SYMPICITY HTN3 est devenue caduque lorsqu'il est apparu que la dénervation rénale n'était pas plus efficace qu'une procédure simulée. Par ailleurs, la levée de l'aveugle et la possibilité d'effectuer une dénervation rénale à 6 mois chez les patients du groupe contrôle ont rendu impossible une évaluation fiable de l'effet à long terme de la dénervation rénale et ce, d'une part, du fait d'un probable effet placebo qui n'est plus éliminé par la levée de l'aveugle et, d'autre part, par le manque de puissance dès lors que l'on divise en deux groupes les patients du groupe contrôle, un groupe ayant une dénervation différée, un groupe ne souhaitant pas avoir de dénervation.

● **Dans la troisième étude**, pour comprendre les enjeux de la réflexion, il peut être utile de raisonner au moyen d'analogies inverses.

>>> **Première analogie**, la vitesse automobile. Il existe une relation directe entre la vitesse d'une automobile et le risque d'accident de la route, toutes conditions de conduite étant égales par ailleurs. Cette donnée d'observation serait probablement démontrée en demandant à un groupe de conducteurs de rouler en moyenne à 100 km/h en ville et à un autre de ne rouler qu'à 40 km/h. Le taux d'accidents devrait être plus élevé chez les conducteurs roulant le plus vite. Supposons qu'un tel essai de démonstration soit effectué, qu'il soit positif, c'est-à-dire conforme aux hypothèses générées par les données d'observation, et supposons qu'on demande, à l'issue de cet essai, à tous les conducteurs de rouler à 50 km/h en ville. Que va-t-on observer : le taux d'accident devrait être le même dans le groupe de conducteurs à qui il avait été demandé de rouler vite et dans celui à qui il avait été demandé de rouler plus lentement. À la fin de cette deuxième partie de l'expé-

rience, le nombre de morts et d'accidentés aura été plus élevé dans le groupe ayant roulé vite initialement, mais uniquement parce qu'il a été plus élevé dans ce groupe pendant la période durant laquelle il lui a été demandé de rouler vite. Il s'agit en quelque sorte d'un effet *on/off* : le risque existe lorsqu'on y est exposé, et disparaît lorsqu'on n'y est plus exposé. Les résultats de l'étude ADVANCE-ON sont, en quelque sorte, en faveur de ce type de risque, la pression artérielle expose à un surrisque lorsqu'elle reste élevée. Le surrisque disparaît lorsque la pression artérielle est abaissée.

>>> **Deuxième analogie**, le tabac. Les données d'observation ont clairement montré que le tabagisme est associé à une augmentation du risque de décès. Cette donnée d'observation serait probablement démontrée en demandant à un groupe de personnes de fumer et à un autre groupe de ne pas fumer. Supposons que cette étude soit faite et qu'au-delà d'un certain délai, on demande au groupe fumeur d'arrêter de fumer et que l'on suive pendant une durée donnée les personnes enrôlées dans les deux groupes de l'étude. Qu'observera-t-on ? Il est possible dans ce cas que, dans la période de suivi pendant laquelle plus personne ne fume, chez les patients ayant initialement fumé, le nombre de décès continue d'augmenter par rapport au groupe de patients n'ayant jamais fumé, et cela parce que le tabac a provoqué une atteinte de certains organes qui continue à évoluer indépendamment de la persistance du tabac.

Si ces conclusions peuvent paraître logiques et ces résultats attendus, il pourrait cependant en être tout autre car les effets observés pourraient aussi être dépendants de plusieurs facteurs : la susceptibilité du patient à l'exposition au risque, l'intensité du risque et enfin la durée d'exposition au risque mais aussi un biais de sélection des patients survivants à la fin d'une l'étude. Prenons quelques exemples relatifs à nos analogies.

>>> Dans l'exemple de la vitesse automobile, il est possible que dans le groupe auquel il a été demandé de rouler vite, les survivants de ce groupe à la fin de cette première période soient les meilleurs conducteurs du groupe, les mauvais conducteurs étant décédés. Lorsque tous les conducteurs enrôlés dans l'essai devront rouler à 50 km/h lors du suivi prolongé, la sélection dans un groupe des meilleurs conducteurs pourrait amener, si la puissance le permet à faire en sorte que dans le suivi prolongé, il y ait moins de morts dans le groupe roulant initialement plus vite que dans le groupe roulant initialement plus lentement. Ainsi, une éventuelle différence de mortalité apparue au cours de l'essai initial pourrait disparaître, voire s'inverser, et laisser croire que rouler vite n'a pas d'effet sur la mortalité à long terme, voire a un effet bénéfique... Ce résultat serait la conséquence d'un biais de sélection des patients dans la phase de suivi prolongée de l'étude et comme les conditions expérimentales ont été modifiées, ce biais de sélection pourrait contribuer à modifier les résultats en défaveur de l'hypothèse évaluée.

>>> Dans l'exemple concernant le tabac, imaginons que dans le groupe assigné à fumer, la durée et/ou l'intensité du tabagisme aient été faibles, il est possible que, durant la période de suivi prolongé, celle sans tabac, il ne survienne pas plus de décès dans le groupe ayant initialement fumé que dans le groupe n'ayant pas fumé. L'exposition au risque ayant été trop faible pour induire des lésions qui évolueront de façon autonome. Ainsi, il pourrait être conclu d'un suivi prolongé que le tabac n'a pas d'effets nocifs à long terme et n'est éventuellement nocif que lors qu'il y a exposition directe.

Tout cela pour dire que l'interprétation d'un suivi à long terme après un essai ayant eu pour objectif de diminuer une exposition à un risque est très aléatoire car elle dépend notamment :
– de la qualité du suivi, de la sélection des patients et des données mesurées,

donc de la fiabilité de ces dernières : tous les patients ou certains, tous les événements colligés de façon adéquate ou seulement certains et selon des sources directes ou indirectes... ;

– de la nature du marqueur ou facteur de risque, de l'intensité et de la durée d'exposition à ce facteur et/ou de l'ampleur et de la durée de sa réduction... voire du moyen utilisé pour le réduire...

Chacun de ces éléments peut probablement influencer les résultats qui seront observés lors d'études de suivis à long terme. Cela doit donc rendre prudent dans les interprétations qui en seront faites.

En pratique

Pour connaître l'effet réel et spécifique d'un traitement, il faut recourir à une méthode expérimentale dénommée essai thérapeutique contrôlé, méthode qui répond à certaines règles permettant d'obtenir un résultat fiable selon les critères actuels de l'obtention de la preuve scientifique.

Le suivi à long terme d'un essai thérapeutique est le plus souvent assimilé au

suivi des patients au-delà de la période pendant laquelle ils reçoivent un traitement en évaluation.

Dans certains cas, ce suivi est impératif puisque le traitement à l'étude est administré de façon brève et transitoire et est supposé avoir un effet différé. Le protocole expérimental propre à l'évaluation de l'effet du traitement est donc prédéfini comme devant être plus prolongé que la période pendant laquelle le traitement est appliqué. L'étude se poursuit à long terme en préservant plusieurs des critères de la méthode expérimentale, ce qui garantit une certaine fiabilité des résultats (cas de l'étude TASTE). Encore faut-il que, lors de la connaissance de résultats intermédiaires et de la levée de l'aveugle, les patients ne puissent pas changer volontairement de groupe de traitement (cas de l'étude SYMPPLICITY HTN3), auquel cas la fiabilité des résultats à long terme n'est plus préservée.

Dans d'autres cas, le suivi à long terme a lieu au-delà de la période pendant laquelle est appliquée la méthode expérimentale, c'est-à-dire lorsque la période propre de l'essai thérapeutique contrôlé est terminée. Les résultats fournis dans

ce type d'étude vont conjuguer trois types de données : celles *a priori* fiables car recueillies pendant la période expérimentale, celles affectées de très nombreux biais (biais de sélection, biais d'attrition, biais de suivi...) car recueillies pendant la période non expérimentale et, enfin, celles conjuguant les données des deux périodes précédentes. Et ce n'est pas parce qu'une partie des données de ce dernier type contient des données fiables que le résultat final sera lui aussi fiable.

Les résultats obtenus après la période expérimentale – qu'ils correspondent uniquement à la période non expérimentale ou au cumul des données obtenues lors de la période expérimentale et lors de la période non expérimentale – perdent leur valeur de démonstration d'un effet. Ces données ne fournissent que des renseignements indicatifs dont la valeur est de générer des hypothèses, lesquelles justifient d'être évaluées.

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

Stent actif hybride à mailles ultra-fines Orsiro

Biotronik a annoncé tout récemment la mise sur le marché d'Orsiro, un stent actif hybride associant un revêtement actif BIOLute et un revêtement passif proBIO. Cette mise sur le marché fait suite à une succession d'études ayant démontré l'innocuité et l'efficacité d'Orsiro dans le cadre du traitement des lésions sténotiques *de novo* ainsi que des lésions resténotiques intra-stent.

L'étude BIOFLOW-II – un essai prospectif, international, multicentrique et randomisé – a ainsi évalué l'innocuité et l'efficacité d'Orsiro comparativement à Xience Prime. Les analyses de sous-groupes de BIOFLOW-II et -III, publiées cette année, ont démontré les bonnes performances d'Orsiro dans le cadre du traitement de patients présentant des lésions simples et des lésions complexes de type B2/C. L'étude BIOSCIENCE, investigateur initié, menée sur une plus grande population a comparé le stent Orsiro au stent Xience Prime dans la pratique courante. Cette étude a confirmé la position d'Orsiro parmi les meilleurs stents actifs sur le marché.

J.N.

D'après un communiqué de presse de Biotronik