

Comptes rendus ESC

L'étude PARAGON-HF : le difficile traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

*“Le cerveau est l'obstacle à la pensée scientifique.
Il est un obstacle en ce sens qu'il est un coordonnateur de gestes et d'appétits. Il faut penser contre le cerveau.”
~ La Formation de l'esprit scientifique, Gaston Bachelard*

L'étude PARAGON-HF n'a pas permis de démontrer que, par rapport au valsartan seul, l'association fixe sacubitril/valsartan améliore le pronostic de patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée.

Même si elle indique un effet favorable du traitement sur certains critères secondaires, voire dans certains sous-groupes, du fait du résultat neutre sur le critère primaire, aucune de ces constatations ne peut être reconnue comme fiable mais uniquement génératrice d'hypothèse.

→ F. DIÉVART
ELSAN Clinique Villette, DUNKERQUE.

Les résultats de l'étude PARAGON-HF ont été présentés lors des sessions scientifiques de 2019 de la Société européenne de cardiologie, simultanément à leurs publications dans le *New England Journal of Medicine*. Comme une demi-douzaine d'autres essais préalables conduits dans cette maladie, ils ne permettent pas de démontrer qu'un traitement pharmacologique peut améliorer le pronostic de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée.

Les essais thérapeutiques dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée

L'insuffisance cardiaque (IC) à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) préservée (ICFEP) pose plusieurs défis dont celui du traitement permettant d'en améliorer le pronostic n'est pas le moindre.

Parmi ces défis, il y a celui de sa définition (pour laquelle le seuil de FEVG ne fait pas l'unanimité), de son diagnostic (pour lequel plusieurs critères différents existent), de son épidémiologie (pour laquelle il est apparu que cette forme représente la moitié des cas d'IC), de sa physiopathologie (longtemps seul support imparfait de son traitement mais pour laquelle l'étiologie pourrait être un facteur majeur de la stratégie thérapeutique), de son démembrement en différentes formes étiologiques et phénotypiques, de son pronostic (pour lequel il apparaît qu'il est mauvais, indépendamment de l'âge de survenue) et enfin de son traitement.

En matière de traitement, depuis une vingtaine d'années, soit dans des essais thérapeutiques spécifiques, soit par l'analyse présélectée de sous-groupes d'essais thérapeutiques contrôlés, nous disposons de plusieurs données relatives à diverses approches pharmacologiques :

toutes ont été des échecs si l'on considère le critère primaire évalué (**fig. 1**). Il en a ainsi été de la digoxine (sous-groupe de l'étude DIG), des bêtabloquants (sous-groupe de l'étude SENIORS et étude J-DHF), des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (études CHARM-Preserved et I-PRESERVE), des IEC (étude PEP-CHF) et des antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (étude TOPCAT).

Le développement d'une molécule originale car duale, c'est-à-dire possédant deux mécanismes d'action différents – le sacubitril-valsartan, à la fois antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA 2) et inhibiteur de la néprilysine permettant une diminution de la dégradation des peptides natriurétiques – a conduit à évaluer les effets de ce traitement chez des patients ayant une ICFEP dans une étude dénommée PARAGON-HF. La possibilité d'un effet clinique bénéfique était renforcée, au-delà du caractère original du mécanisme d'action de cette molécule, par le fait qu'elle avait démontré dans un essai thérapeutique spécifique, l'étude PARADIGM HF, être supérieure à un IEC pour améliorer le pronostic de l'IC à FEVG altérée en en réduisant même la mortalité totale.

■ L'étude PARAGON-HF

L'étude PARAGON-HF avait comme objectif d'évaluer si le sacubitril/valsartan, par rapport au valsartan, chez des patients ayant une ICFEP symptomatique définie par une FEVG ≥ 45 %, peut réduire le risque de décès cardiovasculaire (CV) et d'hospitalisations pour IC.

1. Protocole

Les points importants à retenir concernant le protocole de l'étude PARAGON-HF sont les suivants :

- c'est un essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle contre placebo;
- il a inclus les patients d'au moins 50 ans, ayant des signes cliniques d'IC

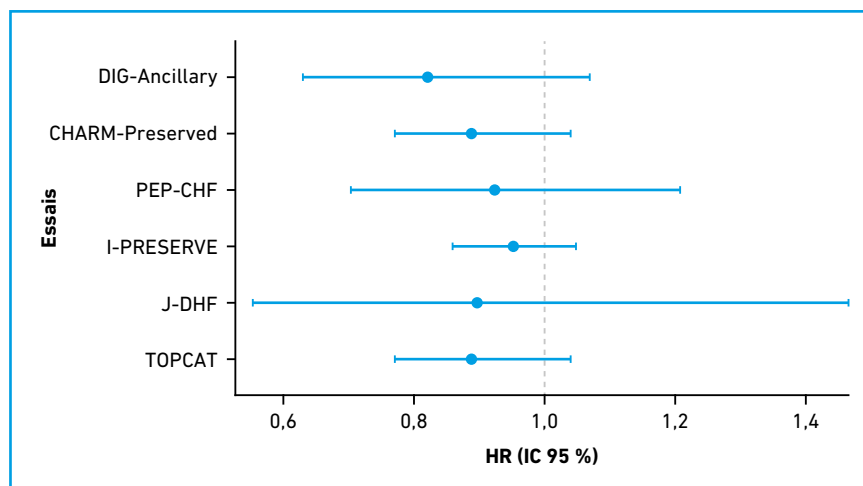


Fig. 1 : Résultats sur leurs critères primaires spécifiques des études préalables à l'étude PARAGON-HF dans l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée.

avec une FEVG au moins égale à 45 % et une élévation des taux plasmatiques de peptides natriurétiques (NT-proBNP > 300 pg/mL, ou > 200 en cas d'antécédent d'hospitalisation pour IC ou > 900 en cas de fibrillation atriale) ainsi que des signes de cardiopathie structurale (hypertrophie ventriculaire gauche ou dilatation de l'oreillette gauche);

- il y avait préalablement à l'inclusion une phase en ouvert après arrêt, le cas échéant, des bloqueurs du système rénine angiotensine autres que les bloqueurs des récepteurs aux minéralocorticoïdes et évaluant pendant 1 à 4 semaines chez tous les patients la tolérance du valsartan 160 mg puis, pendant 2 à 4 semaines, celle du sacubitril/valsartan 97/103 mg. En cas de bonne tolérance, les patients étaient randomisés pour recevoir soit du valsartan à la dose cible de 160 mg 2 fois par jour (groupe contrôle), soit du sacubitril/valsartan 97/103 mg 2 fois par jour (groupe intervention);
- le critère primaire évalué était composé de toutes les hospitalisations pour IC (premières et récidives) et des décès CV;
- l'essai a été conduit par les événements avec comme hypothèse que la survenue de 1 847 événements du critère primaire permettrait de conférer à une réduction relative du risque de 22 % une puissance de 95 %. Il a donc été jugé nécessaire d'inclure 4 600 patients;

- comme le critère primaire comprenait non pas le premier événement mais la récurrence d'un événement, le modèle d'évaluation utilisé n'a pas été celui de Kaplan-Meier mais celui de Gosh-Lin;
- du fait d'une analyse intermédiaire programmée, la valeur de p pour établir la significativité devait être inférieure à 0,048.

2. Résultats

Les points importants à retenir concernant les résultats de l'étude PARAGON-HF sont les suivants :

- 4 822 patients ont été inclus;
- ils étaient âgés en moyenne de 73 ans;
- à l'inclusion, la FEVG était en moyenne à 58 % et 96 % recevaient des diurétiques, 80 % des bêtabloquants, 40 % un IEC et 45 % un ARA2;
- 32 % des patients avaient une fibrillation atriale;
- la durée médiane de suivi a été de 35 mois;
- le nombre d'événements du critère primaire a été de 894 dans le groupe sous sacubitril/valsartan et de 1 009 dans le groupe sous valsartan, sans différence significative entre les 2 groupes (HR: 0,87; IC 95 % : 0,75-1,01; $p = 0,06$) (**fig. 2**);
- en ne prenant que le temps entre la randomisation et la survenue du premier événement du critère primaire (c'est-à-

Comptes rendus ESC

dire en excluant notamment les hospitalisations récidivantes), il n'y a pas de différence significative entre les groupes (HR : 0,92 ; IC 95 % : 0,81-1,03 ; $p = 0,15$) ; – parmi les analyses secondaires, il est suggéré un effet possible d'amélioration de la qualité de vie et de la fonction rénale (ce résultat ne peut toutefois être retenu comme fiable dans une étude n'ayant pas démontré son hypothèse principale) ; – il a été constaté une hétérogénéité de résultat dans 2 sous-groupes, où un bénéfice pourrait être suggéré chez les femmes et les patients ayant une FEVG inférieure à la valeur médiane, c'est-à-dire inférieure à 57 %.

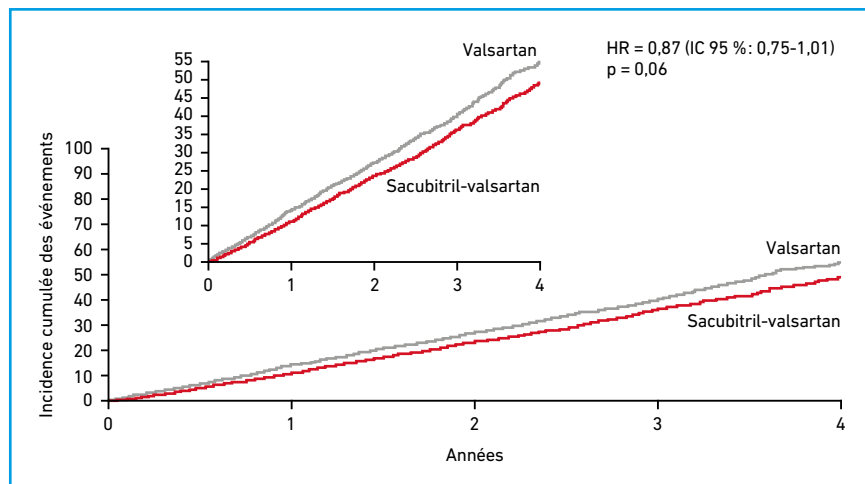


Fig. 2 : Étude PARAGON-HF : résultat sur le critère primaire (toutes hospitalisations pour insuffisance cardiaque et décès cardiovasculaires).

Commentaires

Les résultats de l'étude PARAGON-HF ont donné lieu à 3 principaux types de commentaires. Le premier a été que si l'étude avait été effectuée contre placebo, plutôt que contre un comparateur actif, un résultat favorable aurait pu être obtenu. Le deuxième a été qu'il n'a manqué que peu d'événements dans le groupe contrôle pour que l'étude soit considérée comme positive et certains ont même été jusqu'à dire qu'elle était "presque positive". Le troisième a été de considérer qu'il s'agit encore d'un échec du traitement de l'ICFEP et de tenter d'en comprendre les causes.

1. Pourquoi un comparateur actif ?

Le problème de l'évaluation des molécules duales

S'il a pu paraître surprenant à certains que dans le groupe contrôle de cet essai thérapeutique contrôlé, dans une maladie pour laquelle il n'existe aucun traitement validé, les patients aient reçu un traitement actif, en l'occurrence un ARA2 à forte dose, la raison en est très simple, à la fois logique et réglementaire, et tient au fait que la molécule évaluée est duale.

Ainsi, dès lors qu'une molécule a deux mécanismes d'action principaux, si cette

molécule est évaluée contre placebo et qu'un effet bénéfique est observé, comment un tel résultat doit-il être interprété ? L'effet est-il à considérer comme revenant à l'effet combiné des deux mécanismes d'action ou à un seul ? Et, dans ce cas auquel ? Plus encore, l'effet bénéfique d'un des deux mécanismes d'action n'a-t-il pas été diminué par un potentiel effet néfaste de l'autre mécanisme d'action ?

On le comprend, quand une molécule a une action duale, il faut pouvoir connaître au mieux la raison d'un effet constaté lorsqu'il se produit, et donc trouver le moyen d'évaluer chacun de ses composants actifs contre placebo. Sinon, en cas d'effet positif, lors de l'enregistrement de la molécule, il pourrait être reproché de vouloir enregistrer un traitement comprenant intrinsèquement deux effets dont un seul serait utile (et peut-être l'autre néfaste d'ailleurs) : pourquoi vouloir par exemple enregistrer le sacubitril/valsartan si seul le valsartan est éventuellement bénéfique ?

De ce fait, il est nécessaire d'évaluer une molécule duale dans un groupe intervention avec dans le groupe contrôle le placebo d'un de ses composants associé à l'équivalent de l'autre composant.

Ainsi, dans l'étude PARAGON-HF, c'est donc exclusivement l'effet du sacubitril qui a été évalué. Et l'on pouvait par ailleurs faire l'hypothèse raisonnable que le valsartan n'aurait pas d'effet bénéfique dans cette maladie, et ce du fait des résultats neutres et préalables du candesartan dans l'étude CHARM-Preserved et de l'irbesartan dans l'étude I-PRESERVE.

Les auteurs de l'étude ont par ailleurs justifié leur choix d'un comparateur actif par le fait que l'ICFEP touche le plus souvent des sujets âgés et hypertendus et que ces sujets ont dans la majorité des cas un traitement en cours par un bloqueur du système rénine-angiotensine. De ce fait, en maintenir un dans le groupe contrôle devenait donc utile tant pour la pratique que pour le déroulé de l'étude, diminuant la probabilité d'une prescription d'un tel traitement en ouvert par les médecins investigateurs.

On comprend aussi que, si l'étude PARAGON-HF avait été positive, il est fort possible que l'indication du sacubitril/valsartan aurait pu être limitée aux seuls patients déjà traités par un IEC ou un ARA2 et, en ce cas, à la place de celui-ci. C'est d'ailleurs l'indication qu'a cette molécule chez les patients ayant une IC à FEVG altérée au terme

de l'étude PARADIGM-HF, construite, on aura compris pourquoi, sur le même principe. Il aurait même pu être possible qu'il soit demandé au laboratoire développant la molécule d'apporter la preuve de l'utilité d'associer le sacubitril au valsartan plutôt que de le développer et de le fournir de façon isolée.

2. Presque positif? " Il faut penser contre le cerveau"

En faisant remarquer que les données concernant le résultat sur le critère primaire de l'étude PARAGON-HF étaient constituées d'une valeur de p à 0,06 et d'un intervalle de confiance à 95 % à 0,75-1,01, certains observateurs ont pensé ou même affirmé que l'étude était "presque positive", que l'objectif avait été "manqué de peu", que peut-être "2 à 3 événements de plus dans le groupe contrôle" auraient modifié le résultat en faveur du traitement. Que les résultats sur plusieurs critères secondaires et/ou sous-groupes étant démonstratifs, il serait donc logique d'utiliser la molécule évaluée chez certains patients ayant une ICFEP.

Oui, 2 ou 3 événements de plus auraient peut-être changé le résultat (en remarquant toutefois que la valeur de p pour la significativité n'était pas de 0,05 mais de 0,048), mais l'inverse est tout aussi vrai et 2 à 3 événements de plus, s'ils étaient survenus dans le groupe intervention, auraient tout aussi bien pu conduire à creuser l'écart en défaveur du traitement. Et ce, même si intuitivement la vue des courbes d'événements suggère qu'il aurait pu y avoir un bénéfice.

Rappelons que la précision d'un résultat dépend moins du nombre d'événements que de la taille de la population

dans laquelle ils sont mesurés et que, plus on s'éloigne du début de l'étude en prenant en compte le jour de l'inclusion des patients (principe des analyses de Gosh-Lin et de Kaplan-Meier), moins il y a de patients, et plus la précision de l'effet diminue. Il est d'ailleurs surprenant que le nombre de patients pris en compte au fur et à mesure du suivi de l'étude n'ait pas été rapporté sous les courbes d'événements, et ce, tant lors de la présentation des résultats que dans la publication dans le *New England Journal of Medicine*.

De ce fait, l'hypothèse primaire sur laquelle le raisonnement statistique de cette étude a été bâti n'est pas validée. En d'autres termes, cette étude ne démontre pas l'hypothèse évaluée, elle est à considérer comme neutre ou négative dans une terminologie commune et toutes les analyses en sous-groupes ou en critères secondaires, pour intéressantes qu'elles puissent être, ne sont que des hypothèses dont la valeur doit être vérifiée par des recherches adaptées.

3. Pourquoi encore un échec ?

Dès lors que l'étude PARAGON-HF ne démontre pas le bénéfice du traitement qu'elle évalue, se pose la question de la raison de cet échec. Et, comme toujours en la matière, plusieurs explications et modèles de raisonnement sont possibles.

>>> La première explication, et la plus simple, est que le traitement n'apporte pas de bénéfice même si l'on peut avoir l'impression du contraire.

>>> La deuxième est que l'étude a peut-être manqué de puissance pour démontrer un effet bénéfique.

>>> Enfin, si la qualité de l'étude est bonne et qu'il n'y a pas eu d'erreur de 2^e espèce (ce que l'on ne sait pas), d'autres explications peuvent être envisagées parmi lesquelles les caractéristiques de l'étude en matière de patients inclus et de critères analysés. Ainsi, parmi les hypothèses qui ont été les plus évoquées lors de l'ESC, il y a le fait que le traitement pourrait être efficace lorsque la FEVG est comprise dans une certaine fourchette uniquement (par exemple 45 à 55 % mais pas au-delà), que le traitement ne serait pas efficace en cas d'amylose cardiaque et que les patients ayant cette maladie n'auraient pas dû être inclus dans l'étude... Ici, le raisonnement postule que le traitement serait efficace, mais seulement sur certains critères cliniques et/ou sur certains groupes de patients. En la matière, de très nombreuses hypothèses sont recevables dès lors qu'elles s'appuient sur des arguments plausibles mais, quelles que soient ces hypothèses, elles ne pourront changer la pratique sans que leur valeur n'ait été validée préalablement.

POUR EN SAVOIR PLUS

SOLOMON SD, MC MURRAY JJV, ANAND IS *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2019. doi:10.1056/NEJMoa1908655

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Bouchara-Recordati, BMS, Boehringer-Ingelheim, Ménarini, MSD, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.