



F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Les sessions consacrées aux grandes études cliniques (2) Les études JUPITER et I PRESERVE

Dans les lignes qui suivent, nous vous proposons un report de ces deux études structuré en trois parties : le contexte et les données ayant conduit à initier l'étude, les résultats chiffrés, les nouvelles hypothèses et implications issues des résultats.

■ L'ETUDE JUPITER

1. – Contexte et données préliminaires à l'étude JUPITER

L'étude JUPITER est la résultante d'observations sous-tendant la théorie inflammatoire de l'athérosclérose. Cette théorie est soutenue par plusieurs éléments parmi lesquels la présence de cellules inflammatoires (monocytes et macrophages) en nombre augmenté au site de rupture des plaques à l'origine d'un événement vasculaire aigu et la corrélation entre une augmentation modérée d'un marqueur inflammatoire et la survenue d'événements vasculaires majeurs.

La CRP est une protéine produite notamment par le foie et qui circule dans le sang. Son taux s'élève rapidement en cas d'inflammation aiguë et diminue rapidement quand l'inflammation disparaît. L'évolutivité de l'athérosclérose est associée à un phénomène inflammatoire modéré, surtout local, que le dosage de la CRP ne peut mettre en évidence ; aussi a été développée une méthode de mesure dite hypersensible (ou hs aux Etats-Unis) ou ultrasensible (ou us en France) permettant d'obtenir des valeurs allant de moins de 1 mg/L à plus de 10 mg/L de CRP. Ces valeurs indiquent la possibilité d'un syndrome inflammatoire modéré.

Plusieurs études épidémiologiques, de type cas-témoins ou par analyse rétrospective de grandes cohortes de patients inclus dans des essais cliniques ou des registres, ont montré qu'il existe

Les deux principaux essais thérapeutiques contrôlés évaluant des traitements pharmacologiques, présentés lors des sessions scientifiques de l'American Heart Association, ont été les études JUPITER et I PRESERVE.

Leurs principes et résultats de ces deux études sont très clairs :

- **Pour l'étude JUPITER**, des sujets d'âge mûr en prévention cardiovasculaire primaire ont été sélectionnés parce qu'ils n'avaient pas de diabète, qu'ils avaient un LDL-cholestérol inférieur à 1,30 g/L et une hsCRP supérieure à 2 mg/L. Un traitement par de la rosuvastatine à 20 mg/j a été administré à la moitié de ces patients, l'autre moitié recevant du placebo. L'étude a été interrompue avant son terme parce qu'à la première analyse intermédiaire prévue (le suivi médian étant de moins de 2 ans), les principaux événements cardiovasculaires majeurs avaient diminué d'au moins 40 % et la mortalité totale de 20 % chez les patients ayant reçu la rosuvastatine.

- **Pour l'étude I PRESERVE**, des sujets d'au moins 60 ans ont été sélectionnés parce qu'ils avaient des critères indiquant l'existence d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Parmi ces patients, jusqu'à 30 % pouvaient recevoir un IEC (il y en a eu 25 %). Puis, par randomisation, la moitié d'entre eux a reçu de l'irbésartan à 300 mg/j et l'autre du placebo. L'étude a été menée jusqu'à ce que plus de 1 400 événements majeurs soient survenus. Au terme de cet essai, aucune différence concernant l'incidence d'un quelconque événement majeur, voire mineur, n'a été mise en évidence entre les deux groupes comparés.

une corrélation puissante et indépendante entre l'augmentation des taux de hsCRP et le risque d'événements cardiovasculaires majeurs. **Il a ainsi été proposé que si la hsCRP est inférieure à 1 mg/L, la probabilité d'avoir un IDM est faible ; si son taux est compris entre 1 et 3 mg/L, la probabilité d'avoir un IDM est intermédiaire ; si la hsCRP est supérieure à 3 mg/L, la probabilité d'avoir un IDM est élevée.**

Pour être valide, le dosage de la hsCRP doit être réalisé deux fois, à deux semaines d'intervalle, et c'est la moyenne des deux dosages qui doit être prise en compte pour le calcul du

Sous-groupe	Groupe traité par la lovastatine		Groupe témoin		Risque relatif d'événements coronariens aigus (IC à 95 %)	Nbre de patients à traiter
	Nbre évts/pts	Taux d'évts	Nbre évts/pts	Taux d'évts		
C-LDL < médiane	41/1444	0,027	54/1432	0,036	0,74 (0,49-1,11)	113
C-LDL > médiane	44/1450	0,029	77/1416	0,053	0,53 (0,37-0,77)	42
C-LDL < médiane, PCR < médiane	19/726	0,025	17/722	0,022	1,08 (0,56-2,08)	-
C-LDL < médiane, PCR > médiane	22/718	0,029	37/710	0,051	0,58 (0,34-0,98)	48
C-LDL > médiane, PCR < médiane	15/709	0,020	37/711	0,050	0,38 (0,21-0,70)	33
C-LDL > médiane, PCR > médiane	29/741	0,038	40/705	0,055	0,68 (0,42-1,10)	58

Les taux d'événements et le nombre de patients à traiter pour prévenir un événement ont été calculés par année, par tranche de cinq patients à risque.

Tableau 1 : Analyse de l'effet de la lovastatine dans l'étude AFCaps/TexCaps en fonction des valeurs du LDL et de la hsCRP.

risque. Par ailleurs, si la hsCRP est supérieure à 10 mg/L, le dosage devra être répété 3 semaines plus tard et il faudra rechercher une cause spécifique au syndrome inflammatoire ainsi détecté.

Paul Ridker, un des principaux promoteurs de la théorie inflammatoire de l'athérosclérose et un des développeurs du dosage de la hsCRP, a analysé de façon rétrospective des sérothèques de patients inclus dans divers essais cliniques. Il a ainsi pu montrer, à partir d'études de prévention primaire (telles la Physician Health Study et l'étude AFCaps/texCaps, **tableau 1**) ou secondaire (telle l'étude PROVE IT) que l'efficacité des traitements évalués (l'aspirine ou les statines) vis-à-vis de leurs effets préventifs d'événements cardiovasculaires aigus était plus ample chez les patients ayant une hsCRP élevée. Ainsi, par exemple, dans l'étude PROVE IT, lorsque le LDL était inférieur à 0,70 g/L et la hsCRP inférieure à 2 mg/L, les deux traitements comparés ont été associés à une incidence similaire et faible d'événements cardiovasculaires.

Ces éléments, parmi d'autres, ont conduit à envisager qu'un traitement par une statine devait être bénéfique quelle que soit la valeur du LDL-cholestérol et notamment même si cette valeur est basse, chez les patients ayant une hsCRP élevée, témoignant d'un syndrome inflammatoire modéré et traduisant potentiellement une évolutivité des plaques d'athérome.

Cette théorie a donc conduit à initier l'étude JUPITER dont l'objectif était d'évaluer l'effet d'un traitement par une statine chez des patients en prévention cardiovasculaire primaire, non diabétiques (ces patients devant recevoir une statine ne pouvaient être inclus dans un essai contre placebo), ayant un

LDL-cholestérol bas et une hsCRP supérieure à 2 mg/L. Un autre des principaux critères de sélection a été l'âge, qui devait être au moins égal à 50 ans chez l'homme et à 60 ans chez la femme.

2. – Résultats de l'étude JUPITER

L'étude JUPITER est un essai thérapeutique de grande ampleur, contrôlé, conduit en double aveugle contre placebo. L'inclusion des patients s'est déroulée entre février 2003 et décembre 2006 et l'étude a été interrompue fin mars 2008.

Le traitement évalué a été la rosuvastatine à 20 mg/j contre placebo. Le critère primaire évalué était un critère comprenant les premiers événements suivants : IDM, AVC, revascularisation, hospitalisation pour angor instable et décès de cause cardiovasculaire.

Pendant la phase d'inclusion, ce sont les dossiers de 89 890 patients qui ont été analysés et 17 802 patients ont été inclus dans l'essai. 52 % des patients de la cohorte analysée n'ont pas été inclus parce que leur valeur de LDL était supérieure à 1,30 g/L et 36 % parce que leur hsCRP était inférieure à 2 mg/L.

Les patients étaient âgés en moyenne de 66 ans, la valeur médiane du LDL était 1,08 g/L et celle de la hsCRP de 4,2 mg/L.

La durée initiale de l'essai était prévue comme devant être au moins de 3,5 ans, période au cours de laquelle seraient survenus les 520 événements nécessaires à l'obtention d'un résultat de forte puissance. Cependant, au terme de la première

Critère	Groupe rosuvastatine (n = 8901)		Groupe placebo (n = 8901)		Risque relatif	IC 95 %	Valeur de p
	Nombre de patients	Taux pour 100 patients-années	Nombre de patients	Taux pour 100 patients-années			
Critère primaire	142	0,77	251	1,36	0,56	0,46-0,69	< 0,00001
IDM non fatal	22	0,12	62	0,33	0,35	0,22-0,58	< 0,00001
Tous IDM	31	0,17	68	0,37	0,46	0,30-0,70	0,0002
AVC non fatals	30	0,16	58	0,31	0,52	0,33-0,80	0,003
Tous AVC	33	0,18	64	0,34	0,52	0,34-0,79	0,002
Revascularisation artérielle	71	0,38	131	0,71	0,54	0,41-0,72	< 0,0001
Hospitalisation pour angor instable	16	0,09	27	0,14	0,59	0,32-1,10	0,09
Revascularisation artérielle ou hospitalisation pour angor instable	76	0,41	143	0,77	0,53	0,40-0,70	< 0,00001
IDM, AVC ou décès confirmé de cause CV	83	0,45	157	0,85	0,53	0,40-0,69	< 0,00001
Décès toutes causes	198	1,00	247	1,25	0,80	0,67-0,97	0,02

Tableau II : Résultats principaux de l'étude JUPITER.

analyse intermédiaire prévue et selon des critères préspecifiés, l'étude a été arrêtée du fait de la mise en évidence d'un bénéfice majeur. Le suivi médian a donc été de 1,9 an.

A 12 mois, dans le groupe sous rosuvastatine, le LDL a été diminué en moyenne à 0,55 g/L (ce taux étant de 1,10 g/L dans le groupe placebo, soit une différence de 50 %) et 25 % des patients de ce groupe ont eu leur LDL diminué à moins de 0,44 g/L; la hsCRP, quant à elle, a diminué à 2,2 mg/L (ce taux étant de 3,5 mg/L dans le groupe placebo).

Les résultats principaux de cette étude (**tableau II**) montrent une réduction de plus de 40 % de l'ensemble et de chaque événement cardiovasculaire majeur (toutes réductions significatives à l'exception des hospitalisations pour angor instable) et une réduction significative de la mortalité totale atteignant 20 %. L'effet sur les décès cardiovasculaires n'est pas précisé, plusieurs causes de décès ne semblant pas complètement établies au moment de la présentation et de la publication des résultats. Le risque de décès par cancer est significativement diminué (35 événements dans le groupe rosuvastatine et 58 dans le groupe placebo; $p = 0,02$). Par ailleurs, l'effet est homogène dans tous les sous-groupes évalués de façon préspecifiée, et notamment chez les hommes et chez les femmes (6 801 femmes ayant été incluses dans cette étude).

3. – Nouvelles hypothèses et implications de l'étude JUPITER

Cette étude génère trois types de commentaires : un premier qui prend en compte les apports majeurs de l'étude, un second qui prend en compte certaines de ses particularités et un troisième relatif à son applicabilité.

● Apports majeurs de l'étude JUPITER

Les apports de l'étude JUPITER sont très importants et cette étude constitue une nouvelle étape majeure de la prévention cardiovasculaire. Elle permet d'établir les conclusions suivantes :

- un LDL même très bas est bénéfique en prévention cardiovasculaire primaire. En effet, dans l'étude JUPITER, il est démontré que l'abaissement du LDL-cholestérol à des valeurs aussi basses que 0,55 g/L en prévention primaire permet de diminuer le risque d'événements cardiovasculaires majeurs et la mortalité totale. Plus encore, l'effet est le plus ample et le plus précoce jusqu'ici enregistré dans une étude faite avec une statine,
- un LDL très abaissé par une statine n'est pas associé à une augmentation de la mortalité,
- un LDL même très abaissé par une statine n'est pas associé à une augmentation du risque de cancer,

- une statine puissante, même chez des patients ayant un LDL-cholestérol bas, n'augmente pas le risque de cancer,
- la rosuvastatine fait partie des statines qui permettent de diminuer le risque d'événements cardiovasculaires et la mortalité totale, elle est bien tolérée à une posologie de 20 mg/j.

● **Certaines particularités de l'étude JUPITER**

Quelques-unes des conclusions précédentes sont toutefois à relativiser, notamment du fait que l'étude a été arrêtée de façon précoce (mais était-il éthique de la poursuivre devant l'ampleur des résultats constatés ?) et il n'est donc théoriquement pas possible de dire que la valeur de ces conclusions resterait fiable après 2 ans de traitement. Toutefois, les courbes d'événements s'écartent tellement et progressivement qu'il semble peu probable que l'effet puisse s'atténuer précocement dans le temps (fig. 1). L'arrêt extrêmement précoce de cette étude en constitue une particularité importante qui sera probablement le sujet de nombreuses discussions quant aux effets du traitement à long terme.

Une seconde particularité de l'étude est que le nombre de décès cardiovasculaires, et donc l'incidence de cet événement et l'effet du traitement sur ce critère ne sont pas fournis. Le taux de décès cardiovasculaires peut être approché par plusieurs modes de calcul à partir des données fournies et il semble qu'il soit proche de 10 % des décès totaux, ce qui paraît relativement faible, d'autant plus faible que le taux de décès par cancer représente 21 % de la mortalité totale (qui, elle-même, est relativement élevée) et serait donc le double de celui des décès cardiovasculaires, faisant de ces patients de prévention cardiovasculaire primaire une population assez singulière.

Cet élément n'ôte rien à la qualité des résultats, et il est en effet possible que chez des patients âgés en moyenne de 66 ans et ayant un LDL-cholestérol très bas et pas de diabète, le risque de décéder d'un cancer soit plus élevé que celui de décéder d'un événement cardiovasculaire. Ici se situe d'ailleurs un élément très intéressant de cette étude. En effet, une méta-analyse publiée en septembre 2008 a indiqué que plus le cholestérol plasmatique est bas, plus l'incidence des cancers est élevée, que les patients reçoivent ou non une statine. Ce n'est donc pas le traitement qui explique un taux plus élevé de cancers chez les patients ayant un cholestérol bas, mais potentiellement le cancer qui est associé à une valeur basse de cholestérol. En montrant une incidence relativement élevée de cancer chez des patients ayant un LDL-cholestérol bas, l'étude JUPITER est concordante avec les conclusions de la méta-analyse récente et rassure sur l'absence d'effet néfaste d'une statine sur cet événement, en indiquant même un effet potentiellement positif.

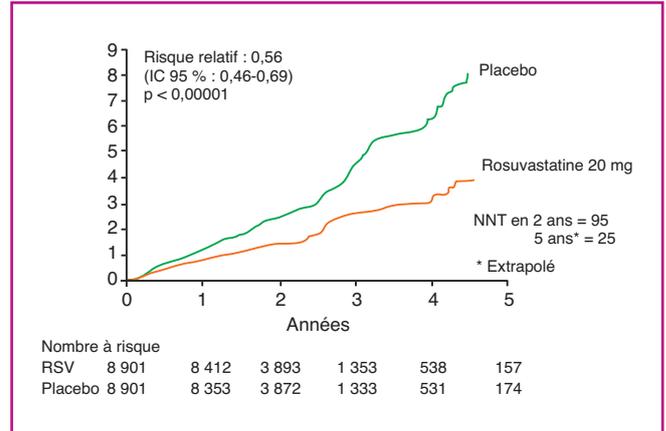


Fig. 1 : Etude JUPITER. Critère primaire. Temps entre l'inclusion et la survenue du premier décès CV, AVC non fatal, IDM non fatal, angor instable ou revascularisation artérielle (Ridker P et al. N Engl J Med, 2008 ; 359 : 2195-207).

Il est à noter que les données disponibles sont plus en faveur d'une relation entre cholestérol bas et incidence accrue de cancer et qu'il n'a pas été mis en évidence de lien entre la valeur de la CRP et la mortalité non cardiovasculaire (fig. 2).

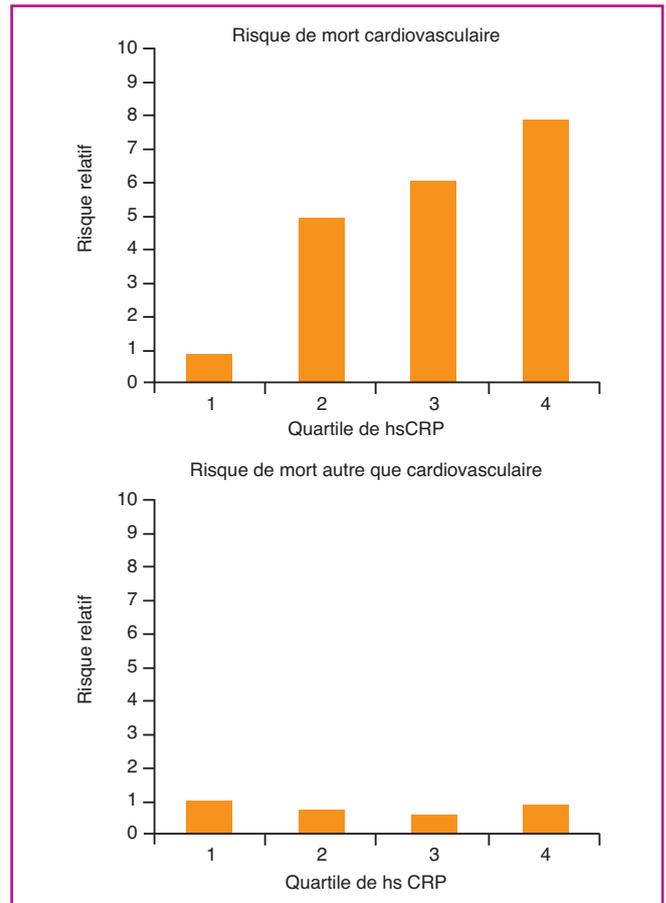


Fig. 2 : Relation entre hsCRP et causes des décès.

C'est donc probablement la sélection d'une population à LDL bas qui pourrait expliquer une incidence de décès par cancer supérieure à celle des décès cardiovasculaires.

Enfin, une autre particularité de cette étude, qui évalue l'hypothèse inflammatoire de l'athérosclérose, est qu'il n'a été fourni aucune analyse de l'ampleur des résultats en fonction des valeurs initiales (tertiles, quartiles, quintiles...) du LDL et/ou de la hsCRP et/ou de leur évolution sous traitement. Il est cependant probable qu'une telle analyse soit prochainement publiée qui permettra de juger de l'applicabilité des résultats pour la pratique.

● *Applicabilité de l'étude JUPITER*

Maintenant connus les résultats majeurs de l'étude JUPITER, se pose la question de leur applicabilité.

Le premier élément pratique est que la rosuvastatine fait maintenant partie des statines validées en termes de bénéfice clinique et que son usage ne peut plus être relégué en position subalterne comme cela avait été proposé (du fait du manque de données) dans les recommandations 2005 de la HAS. Il est par ailleurs peu probable que le bénéfice de la molécule soit uniquement le fait de la posologie utilisée dans l'étude JUPITER et il est vraisemblable que cette molécule procure un bénéfice clinique proportionnel à la diminution du LDL qu'elle procure.

Mais au-delà de cette première conclusion simple, la question posée par cette étude est : la stratégie thérapeutique évaluée dans l'étude JUPITER doit-elle être envisagée uniquement chez des patients d'âge mûr, en prévention primaire, ayant un LDL plutôt bas et ayant surtout une hsCRP élevée ? Ou doit-elle être envisagée dans les populations partageant les caractéristiques des patients inclus (60 % d'hypertendus, 15 % de fumeurs, 41 % de syndrome métabolique, IMC à 28 kg/m²...) indépendamment de la connaissance de la valeur de la hsCRP ?

De façon certaine, au-delà des limites posées par une durée relativement courte de l'essai, toute la discussion à venir concernant l'étude JUPITER portera sur cette question.

■ L'ETUDE I PRESERVE

1. – Contexte et données préliminaires à l'étude I PRESERVE

L'étude I PRESERVE est un essai thérapeutique qui relève d'une logique évidente dont les prolégomènes peuvent être les suivants :

- la prévalence de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (IC FEP) augmente constamment au point que cette forme d'insuffisance cardiaque représente maintenant la moitié des causes d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque,
- le pronostic de cette pathologie reste sombre,
- il n'y a aucun traitement ayant démontré une amélioration du pronostic à moyen et long termes,
- les bloqueurs des systèmes neuro-hormonaux (bloqueurs du système rénine-angiotensine et bêtabloquants) améliorent le pronostic à moyen et long termes de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée,
- les bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC, ARA 2 et antialdostérone) permettent de faire régresser l'hypertrophie ventriculaire gauche chez les sujets hypertendus.

Il est donc légitime d'évaluer les effets d'un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 sur le pronostic à long terme de l'IC FEP. Il était aussi logique que les critères évalués dans une telle étude soient des éléments majeurs du pronostic, et notamment la mortalité totale. Enfin, quelques essais dont les résultats sont parus entre l'initiation de l'étude I PRESERVE et son aboutissement indiquaient qu'il était légitime d'attendre un bénéfice de la stratégie thérapeutique évaluée.

Ainsi, dans l'étude CHARM Preserved, un autre ARA 2, le candésartan n'avait certes pas eu d'effet favorable sur le critère primaire évalué (les décès cardiovasculaires et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque), mais cette étude indiquait un effet favorable du traitement sur le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (soit 241 événements dans le groupe sous candésartan et 276 dans le groupe sous placebo). Dans l'étude PEP CHF, si un IEC (le perindopril), évalué contre placebo, avait eu un effet globalement neutre sur le critère primaire (mortalité toute cause et hospitalisation pour insuffisance cardiaque) au terme d'un suivi de 2 ans, il avait été observé à la fin de la première année de suivi une nette tendance à un effet favorable sur ce critère. Il restait donc à "transformer les essais".

Cependant, plusieurs éléments pouvaient contribuer à ne pas obtenir un résultat favorable dans l'étude I PRESERVE :

- le choix de prendre parmi les critères principaux la mortalité totale était un objectif ambitieux puisque dans ces tranches d'âge les causes de mortalité sont très diverses et, dès lors, il aurait fallu que le traitement exerçât un effet très ample sur la mortalité cardiovasculaire pour pouvoir diminuer la mortalité totale (or, dans l'étude CHARM Preserved, le candésartan n'a eu aucun effet sur la mortalité cardiovasculaire).

culaire, il a ainsi été comptabilisé 170 décès dans le groupe candésartan et 170 décès dans le groupe placebo),

– le fait que la physiopathologie de cette pathologie soit encore mal comprise avec notamment plusieurs théories explicatives. Et cela au point que dans les recommandations proposées par la Société Européenne de Cardiologie pour le diagnostic et le traitement de cette pathologie (respectivement en 2006 et 2007), deux modèles étaient mis en parallèle. Schématiquement, un modèle, soutenu par D. Brutsaert, indique que l'insuffisance cardiaque est une même maladie et qu'il en existe deux phénotypes, l'un avec fraction d'éjection altérée, l'autre avec fraction d'éjection préservée, et un autre modèle considère que les deux formes d'insuffisance cardiaque sont deux maladies distinctes,

– le fait que le déterminisme neuro-hormonal de l'IC FEP soit moins marqué que dans l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection altérée,

– le fait, que, notamment chez le sujet âgé, le diagnostic en soit difficile,

– le fait que 30 % des sujets inclus puissent continuer à recevoir un IEC, ce qui en cas de validité de l'hypothèse neuro-hormonale peut tendre à diminuer l'effet d'un ARA 2...

2. – Résultats de l'étude I PRESERVE

L'étude I PRESERVE est un essai thérapeutique prospectif, contrôlé, randomisé, conduit en double aveugle contre placebo.

Les critères d'inclusion des patients étaient un âge au moins égal à 60 ans, une insuffisance cardiaque symptomatique en classes II à IV de la NYHA et une hospitalisation pour insuffisance cardiaque lors des 6 mois précédents ou une insuffisance cardiaque symptomatique en classes II à IV de la NYHA et une anomalie à la radiographie pulmonaire (témoignant d'un œdème pulmonaire), une anomalie électrocardiographique (HVG, bloc de branche gauche) ou échocardiographique (HVG, dilatation de l'oreillette gauche) et une fraction d'éjection ventriculaire gauche supérieure ou égale à 45 %. Les patients pouvaient par ailleurs déjà recevoir un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) qui pouvait être maintenu en cas d'indication spécifique autre que l'hypertension artérielle (comme un diabète avec des complications, une maladie coronaire ou une artérite), mais, dans chaque site, seulement un tiers des patients enrôlés pouvait recevoir un IEC.

Le critère primaire évalué est le temps écoulé entre la randomisation et la survenue d'un événement parmi les décès

(toutes causes) et les hospitalisations pour une cause cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, angor instable, infarctus du myocarde, trouble du rythme ventriculaire, trouble du rythme supraventriculaire ou AVC).

De très nombreux critères secondaires ont été évalués, parmi lesquels : les décès cardiovasculaires, les décès toutes causes, la mortalité par insuffisance cardiaque et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, la qualité de vie, les modifications de classe fonctionnelle NHYA, les variations du NT-pro-BNP plasmatique.

Après un amendement au protocole du fait d'un nombre d'événements survenus inférieur à celui envisagé, c'est finalement 4 128 patients âgés en moyenne de 72 ans et recevant dans 25 % des cas un IEC et dans 58 % des cas un bêtabloquant qui ont été inclus dans cette étude.

Au terme d'un suivi moyen de 49,5 mois, alors que le nombre d'événements prérequis pour arrêter l'essai avait été atteint, il n'a été mis en évidence aucun effet particulier du traitement tant sur le critère primaire que sur chacun des critères évalués (*tableau III*) et les hospitalisations totales, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque les hospitalisations pour passage en fibrillation auriculaire. L'analyse du résultat est homogène dans tous les sous-groupes, indiquant qu'aucun ne semble tirer un bénéfice particulier du traitement.

Au sein de cette population âgée, le traitement a été bien toléré, sans différence significative entre les groupes concernant le taux d'événements indésirables dont ceux ayant nécessité un arrêt de traitement.

3. – Nouvelles hypothèses et implications de l'étude I PRESERVE

Le résultat de cette étude, pour décevant qu'il soit, délivre un message clair : chez des patients ayant des critères pour une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, l'ajout d'un ARA 2 au traitement usuel ne modifie pas le pronostic de la maladie.

Après les études DIG (ayant évalué la digoxine), PEP CHF (ayant évalué le perindopril) et CHARM Preserved (ayant évalué le candésartan), I PRESERVE est la quatrième étude ne montrant pas de bénéfice d'un potentiel traitement de fond chez des patients ayant une IC FEP ("les essais n'ont donc pas été transformés") et aucun traitement de fond spécifique n'est donc validé dans cette pathologie.

Critère	Groupe placebo (n = 2061)		Groupe irbesartan (n = 2067)		Risque relatif	IC 95 %	Valeur de p
	Nombre de patients	Taux pour 100 patients-années	Nombre de patients	Taux pour 100 patients-années			
Critère primaire (CP)	763	105,4	742	100,4	0,95	0,86-1,05	0,35
Décès (dans le CP)	226		221				
Hospitalisation pour cause cardiovasculaire (dans le CP)	537		521				
Principaux critères secondaires							
Décès toutes causes	436	52,3	445	52,6	1,00	0,88-1,14	0,98
Décès pour insuffisance cardiaque ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque	438	57,4	428	54,8	0,96	0,84-1,09	0,51
IDM, AVC ou décès de cause cardiovasculaire	400	49,4	402	48,9	0,99	0,86-1,13	0,84
Hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque	336	44,0	325	41,6	0,95	0,81-1,10	0,50
Hospitalisation toute cause	1 126	199,8	1 152	203,6	1,02	0,94-1,11	0,64

Tableau III: Résultats principaux de l'étude I PRESERVE.

L'étude I PRESERVE se distingue des autres études par quelques caractéristiques dont certaines en font l'intérêt et d'autres en soulignent les limites potentielles :

- c'est l'étude qui a inclus les patients dont les caractéristiques sont les plus proches de ceux ayant cette pathologie (plus de 70 ans d'âge moyen avec une majorité de femmes et d'hypertendus) : si un ARA 2 avait pu modifier le pronostic de cette pathologie dans cet essai, son résultat aurait ainsi été d'emblée extrapolable à la pratique courante,
- c'est l'étude qui a la plus forte puissance, notamment de par le nombre d'événements enregistrés : la probabilité qu'un effet clinique bénéfique du traitement existe devient donc quasi nulle après cette étude,
- mais c'est aussi un essai dans lequel 25 % des patients enrôlés recevaient un IEC (dans les deux groupes comparés) et près de 60 % un bêtabloquant : de ce fait, si le blocage d'un système neuro-hormonal peut apporter un bénéfice, cette étude n'avait pas les meilleurs atouts pour le démontrer,
- par ailleurs, si la population enrôlée est proche de celle des registres, quelques éléments sont particuliers : la valeur

médiane du NT-proBNP à l'inclusion chez ces patients de plus de 70 ans était de 320 pg/mL, ce qui paraît inhabituellement bas pour des insuffisants cardiaques âgés et symptomatiques ; par ailleurs, chez ces patients, la fonction rénale était normale (créatininémie à 10 mg/L en moyenne) alors que l'IMC était relativement élevé (30 kg/m²)....,

- enfin, alors que la pratique clinique nous montre quotidiennement que cette pathologie évolue par poussées aiguës entrecoupées de phases où la dyspnée est modérée, le fait d'avoir enrôlé des patients dits de classe NYHA III à IV et ayant une fraction d'éjection préservée n'est pas sans poser question.

Ce dernier élément n'a pas manqué de troubler aussi les investigateurs de l'étude qui, dès le second paragraphe de la discussion de leurs résultats écrivent (et il nous a paru utile de reproduire l'intégralité de ce paragraphe tant il illustre une des problématiques de cette pathologie) : "Les raisons pour lesquelles il n'a pas été mis en évidence un bénéfice sont incertaines mais plusieurs explications méritent d'être considérées. Une possibilité est que de nombreux patients

n'avaient pas d'insuffisance cardiaque, notamment du fait que le diagnostic d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée n'est pas facile et que plusieurs pathologies peuvent induire par erreur un tel diagnostic. Nous pensons que cela n'a pas été le cas dans notre essai, car 44 % des patients avaient été hospitalisés pour insuffisance cardiaque dans les 6 mois précédents et les autres étaient au moins en stade III de la NYHA et avec des éléments prouvant une maladie structurelle du myocarde. Les valeurs de base du NT-pro-BNP dans notre essai étaient concordantes avec les valeurs utilisées pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée chez les patients ambulatoires. Quoi qu'il en soit, la meilleure preuve que nous avons enrôlé une population de patients ayant une insuffisance cardiaque est constituée par le taux élevé de patients qui ont dû être hospitalisés pour insuffisance cardiaque pendant le suivi. Ces hospitalisations sont survenues à un taux 4 à 8 fois plus élevé que ceux observés dans les essais ayant inclus des patients hypertendus et diabétiques et à haut risque cardiovasculaire."

Ainsi, les auteurs ont conscience des problèmes posés par le diagnostic de la pathologie et ont jugé utile, d'emblée, de montrer que les patients inclus étaient bien des insuffisants cardiaques, et cela par un argument non a priori mais obtenu a posteriori par rapport à l'inclusion et qui mérite considération.

Quelles autres hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer ce résultat neutre ? Il y a en plusieurs et nous en proposerons quelques-unes :

- l'irbesartan, mais surtout les ARA 2, voire les bloqueurs du système rénine-angiotensine, pourraient ne pas être efficaces dans cette pathologie, soit intrinsèquement parce que cette pathologie ne répond pas à un déterminisme neuro-hormonal prépondérant (auquel cas la théorie faisant de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et de celle à fraction d'éjection altérée les deux faces d'une même maladie perd un support potentiel), soit indirectement parce que les patients recevaient déjà largement des bêtabloquants et à un moindre degré mais de façon importante un IEC,
- la mortalité cardiovasculaire, qui est la cible du traitement, a été trop faible relativement à la mortalité non cardiovasculaire. La valeur de cette hypothèse n'est pas précisable car le mode de présentation des données ne permet pas de calculer la part de la mortalité cardiovasculaire dans la mortalité totale. Cepen-

dant, il paraît peu probable qu'un effet sur la mortalité cardiovasculaire ne se soit pas traduit en termes de bénéfice parce que la mortalité cardiovasculaire aurait eu une part relative trop faible. En effet, le traitement n'ayant exercé aucun effet sur un critère quelconque, il serait surprenant qu'il ait exercé un effet favorable sur la seule mortalité cardiovasculaire,

- l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée est une pathologie qui n'a pas de traitement de fond.

Nous retiendrons cette dernière hypothèse pour conclure, car elle est la seule valide en l'état actuel des données de la science et c'est celle qui conditionne la pratique médicale. Cette hypothèse sera peut-être à rejeter dans 2 à 3 ans lorsque seront connus les résultats de l'étude TOPCAT qui évalue un antialdostérone (la spironolactone) chez 4 500 patients âgés de plus de 50 ans et ayant une IC FEP. Ce traitement, en plus de ces effets neuro-hormonaux, est susceptible de modifier favorablement la structure myocardique et pourrait ainsi être bénéfique.

Que faire en pratique chez ces patients ? Agir avec empirisme comme cela est le cas actuellement et est recommandé, avec comme éléments importants :

- traiter les épisodes de décompensation par les diurétiques à continuer ensuite à la posologie minimale efficace avec un régime désodé large adapté à la gravité de l'insuffisance cardiaque,
- abaisser la pression artérielle dans les valeurs dites normales (soit en dessous de 140/90 mmHg), car il s'agit du traitement le plus efficace pour prévenir l'insuffisance cardiaque chez le sujet âgé,
- prendre en charge (c'est-à-dire identifier et traiter) les facteurs favorisants réversibles : ralentir une fibrillation auriculaire, ralentir une tachycardie, traiter une sténose artérielle rénale, probablement revasculariser un myocarde ischémique, probablement utiliser les traitements les plus efficaces à faire régresser une hypertrophie ventriculaire gauche concentrique...,
- prendre en charge des facteurs favorisants tels l'insuffisance rénale, les infections...,
- s'assurer que le patient et son entourage ont bien compris les mesures hygiéno-diététiques et le traitement. ■