



F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE

L'étude CORONA: une statine n'améliore pas le pronostic de l'insuffisance cardiaque

L'étude CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) avait comme objectif essentiel d'évaluer si une statine pouvait améliorer le pronostic de l'insuffisance cardiaque systolique de cause ischémique chez le sujet âgé. Cette étude a débuté son enrôlement en septembre 2003 et, à cette époque, plusieurs questions n'avaient pas encore de réponse, parmi lesquelles :

- Le traitement d'un patient ayant une insuffisance cardiaque est souvent multiple, notamment si le patient est âgé et a d'autres pathologies associées : **ajouter une statine à ce traitement sera-t-il bien toléré et sans risque ?**
- Certains éléments théoriques et expérimentaux indiquent que les statines, par leur mécanisme d'action, pourraient altérer la production énergétique mitochondriale et des études d'observation ont montré qu'une cholestérolémie basse était associée à une mortalité plus élevée chez les insuffisants cardiaques : **les statines pourraient-elles être délétères chez l'insuffisant cardiaque ?**
- Les statines ont des effets pléiotropes, notamment des effets anti-inflammatoires et une action bénéfique sur la fonction endothéliale : **ces effets peuvent-ils contribuer à améliorer le pronostic de l'insuffisant cardiaque en préservant sa fonction ventriculaire gauche ?**
- L'insuffisance cardiaque a, dans la majorité des cas, une étiologie ischémique : **les statines, en prévenant les événements ischémiques aigus, peuvent-elles améliorer le pronostic de l'insuffisance cardiaque ischémique ?**
- La rosuvastatine, statine disponible depuis 2003, n'a pas encore de preuve d'efficacité clinique et, bien que rien dans ses caractéristiques ne laisse envisager que la réduction de

LDL-cholestérol qu'elle procure pourrait ne pas se traduire par un bénéfice clinique, ce sont les statines qui ont des preuves d'efficacité clinique qui sont préconisées en première intention dans la plupart des recommandations pour la prise en charge des dyslipidémies. Par ailleurs, au début des années 2000, une grande partie des études d'évaluation des statines dans la prévention des événements athérotrombotiques a été effectuée ou était en cours avec des résultats annoncés pour les années à venir. Que faire pour démontrer le bénéfice clinique d'une nouvelle statine ? Schématiquement, deux grandes options étaient envisageables :

- la première consistait à conduire un programme comparatif vis-à-vis d'autres statines pour montrer une équivalence dans un domaine déjà validé mais en incluant plusieurs milliers de patients. Cette stratégie ferait avancer le dossier de la statine à évaluer mais pas vraiment la pratique médicale,
- la seconde stratégie consistait à explorer des voies nouvelles, telles par exemple l'insuffisance cardiaque ou la prévention athérotrombotique chez des patients ayant un LDL bas mais une élévation de la CRP. C'est cette deuxième stratégie qui a été choisie par les responsables du développement clinique de cette statine, avec ses avantages et ses risques.

Ainsi, à la croisée d'une question médicale (quel est le rapport bénéfice/risque d'une statine dans l'insuffisance cardiaque) et du développement clinique d'une nouvelle statine, se situe l'étude CORONA.

Il convient de préciser que **l'évaluation de la rosuvastatine dans l'insuffisance cardiaque comporte deux essais thérapeutiques :**

- l'étude CORONA, dont les résultats ont été présentés à l'AHA et publiés dans le *New England Journal of Medicine*,
- l'étude GISSI HF, dont les résultats pourraient être disponibles en 2008.

Les principaux éléments suivants différencient ces études :

- **l'âge d'inclusion** : dans CORONA, seuls les patients âgés d'au moins 60 ans pouvaient être inclus, dans GISSI HF, l'âge d'inclusion débute à 18 ans,
- **la cause de la cardiopathie** : probablement pour assurer le bénéfice potentiel du traitement, seuls les patients ayant une cardiopathie ischémique pouvaient être inclus dans CORONA, alors que dans GISSI HF, les patients pouvaient être inclus que la cardiopathie soit ischémique ou non,
- **les critères évalués** : dans CORONA, le critère primaire est composé de plusieurs événements pour partie en rapport avec l'athéromatose (décès cardiovasculaires, IDM non fatals et AVC non fatals), et dans GISSI HF, il y a deux critères primaires, plus proches de l'évaluation traditionnelle des études conduites dans l'insuffisance cardiaque, un des deux critères est la mortalité totale et l'autre est la mortalité totale et les hospitalisations toutes causes,
- **la méthode** : CORONA évalue spécifiquement la rosuvastatine ; GISSI HF, dans le cadre d'un plan factoriel, évalue la rosuvastatine et les acides gras oméga 3.

Les principales similitudes des études CORONA et GISSI HF sont les suivantes :

- elles évaluent toutes deux la rosuvastatine à 10 mg/j, ce qui permettra probablement de fournir une analyse commune de leurs principaux résultats,
- elles sont conduites en double aveugle contre placebo,
- elles ont enrôlé des populations de taille similaire (5011 patients dans CORONA, 7000 dans GISSI HF),
- elles sont dites "event driven", c'est-à-dire conduites par les événements, devant s'arrêter lorsqu'un nombre prédéterminé d'événements sera survenu, soit 1 422 événements du critère primaire dans CORONA et 1 252 décès dans GISSI HF.

■ L'ETUDE CORONA : METHODE

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

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient un âge d'au moins 60 ans, une insuffisance cardiaque en classe NYHA II, III ou IV, une altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (qui devait être inférieure à 41 % mais ne pas dépasser 35 % chez les patients en classe NYHA II), une étiologie ischémique (d'après l'investigateur). Les patients ne devaient pas justifier de traitement hypocholestérolémiant et devaient être stables sous traitement médical depuis au moins 2 semaines avant la randomisation.

Etude CORONA

Un traitement par une statine, la rosuvastatine, ne diminue pas le risque de décès cardiovasculaires, d'infarctus du myocarde non fatal et d'AVC non fatals, chez des insuffisants cardiaques chroniques, systoliques, de cause ischémique et âgés d'au moins 60 ans.

Les principaux critères d'exclusion étaient un antécédent de myopathie ou d'hypersensibilité induite par un traitement par statine, une insuffisance cardiaque décompensée ou la nécessité d'un traitement inotrope positif, un antécédent d'infarctus du myocarde de moins de 6 mois, un angor instable ou un AVC de moins de 3 mois, une angioplastie coronaire ou un pontage coronaire ou l'implantation d'un défibrillateur ou d'un stimulateur biventriculaire lors des 3 mois précédents ou une telle intervention programmée, un antécédent de transplantation cardiaque ou un tel traitement programmé, une valvulopathie cliniquement significative non corrigée ou une dysfonction de prothèse valvulaire cardiaque, une cardiomyopathie hypertrophique, une myocardite, une maladie péricardique ou une maladie systémique (par exemple une amyloïdose).

Les patients inclus recevaient du placebo en simple aveugle pendant 2 à 4 semaines avant la randomisation afin d'évaluer leur observance. Ils recevaient ensuite par randomisation soit de la rosuvastatine à 10 mg/j, soit du placebo.

Le critère primaire évalué a été un critère composé des décès de cause cardiovasculaire, des infarctus du myocarde non fatals et des AVC non fatals, collectés comme premier événement survenant chez un patient.

Les critères secondaires ont été :

- la mortalité totale,
- tous les événements coronaires (mort subite, infarctus du myocarde fatals ou non, revascularisations par angioplastie ou pontages coronaires, défibrillations par un défibrillateur implantable, arrêts cardiaques ressuscités, hospitalisations pour angor instable),
- les décès de cause cardiovasculaire,
- le nombre d'hospitalisations pour une cause cardiovasculaire,
- les angor instables,
- les aggravations d'insuffisance cardiaque.

■ L'ETUDE CORONA : RESULTATS

Un total de **5011 patients**, âgés en moyenne de **73 ans**, a été inclus dans cet essai entre septembre 2003 et avril 2005, dans

371 sites investigateurs de 19 pays européens, de Russie et d'Afrique du Sud.

Parmi les patients inclus, 41 % avaient au moins 75 ans, 24 % étaient des femmes et 62 % étaient en classe NYHA III. 60 % avaient un antécédent d'infarctus du myocarde, 26 % un antécédent de revascularisation coronaire, 29 % un diabète, 12 % un stimulateur cardiaque et 2,6 % un défibrillateur automatique implantable. **Le suivi médian a été de 32,8 mois.**

Pendant cette période, 69 patients du groupe rosuvastatine (sur 2497; 2,76 %) et 120 patients du groupe placebo (sur 2514; 4,77 %) ont reçu une statine en ouvert. Le **LDL-cholestérol** à l'inclusion était en moyenne à 1,37 g/L et a diminué à 0,76 g/L (**diminution relative de 43,8 %**) à 3 mois sous rosuvastatine et n'a pas varié significativement sous placebo (+ 1,2 %; soit une différence entre les groupes de 45,0 %; $p < 0,001$).

A 3 mois, la différence entre les groupes pour le **HDL-cholestérol était de + 5,0 %** sous rosuvastatine ($p < 0,001$, avec un taux moyen initial à 0,48 g/L), pour les **triglycérides** était de **-20,5 %** sous rosuvastatine ($p < 0,001$, avec un taux moyen initial de 1,78 g/L) et pour le **hsCRP était de -37,1 %** sous rosuvastatine ($p < 0 < 001$) avec un taux moyen initial de 3,1 mg/L).

Un événement du critère primaire est survenu chez 692 patients sous rosuvastatine (taux de 11,4 % par année-patients) et chez 732 patients sous placebo (taux de 12,3 % par année-patients), **sans différence significative entre les groupes** (risque relatif : 0,92; IC 95 % : 0,83-1,02; $p = 0,12$).

Il n'y a pas eu de différence entre les groupes dans l'incidence :
– de la mortalité totale (soit 11,6 % par année-patients dans le groupe rosuvastatine et 12,2 % par année-patients dans le groupe placebo; RR : 0,95; IC 95 % : 0,86-1,05; $p = 0,31$),
– des événements coronariens (soit 0,3 % par année-patients dans le groupe rosuvastatine et 10,0 % par année-patients dans le groupe placebo; RR : 0,92; IC 95 % : 0,82-1,04; $p = 0,18$),
– des hospitalisations pour angor instable ou pour cause cardiovasculaire.

Il a été mis en évidence **une diminution significative des hospitalisations de toutes causes**. Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes en ce qui concerne l'évolution de la classe NYHA et du score d'évaluation du traitement de Mc Master, et dans l'incidence des diabètes.

Le traitement est apparu bien toléré, avec moins d'arrêt pour effets indésirables de traitement actif que de placebo.

■ L'ETUDE CORONA : IMPLICATIONS

L'étude CORONA ne montre donc pas de bénéfice de l'administration de rosuvastatine chez des patients âgés d'au moins 60 ans et ayant une insuffisance cardiaque systolique de cause ischémique. L'explication la plus probable de ce résultat tient probablement aux types de décès enregistrés dans l'étude. Ainsi, dans le groupe placebo, la mortalité totale a été de 12,2 % par an, la mortalité cardiovasculaire représentant 78 % des décès, la mortalité subite 43 %, la mortalité par insuffisance cardiaque 25 %... mais la mortalité par infarctus du myocarde moins de 2 % et la mortalité par AVC à peine 4 %.

En reprenant le rationnel de l'étude CORONA, il est donc possible de conclure qu'elle permet d'apporter des réponses à trois questions.

>>> La première question est : une statine améliorera-t-elle le pronostic de patients âgés ayant une insuffisance cardiaque systolique ischémique ? La réponse est clairement non et, dans cette étude où les principales causes de décès ont été en rapport avec l'évolution propre de l'insuffisance cardiaque, il est possible de conclure que les statines n'influencent pas l'évolution spécifique de la maladie. Par extension, si les statines ont des effets pléiotropes, ils n'ont pas de pertinence clinique dans l'insuffisance cardiaque. Cette conclusion laisse augurer que l'étude GISSI HF, prenant en compte l'effet d'une statine sur le pronostic plus spécifique de l'insuffisance cardiaque, ne montrera pas de bénéfice concernant les principaux critères qu'elle évalue.

>>> La seconde question est : une statine est-elle bien tolérée et/ou nocive dans l'insuffisance cardiaque chronique systolique des sujets âgés ? La réponse à cette question est oui, une statine est bien tolérée, et non, une statine n'est pas nocive chez l'insuffisant cardiaque. Une statine, malgré l'important traitement que reçoit déjà un sujet âgé, est bien tolérée, ce qui permet d'envisager son introduction ou son maintien chez un insuffisant cardiaque qui en justifie la prescription pour une situation de prévention secondaire ou pour des anomalies lipidiques spécifiques. Si une statine n'apporte pas de bénéfice clinique spécifique chez l'insuffisant cardiaque, elle n'altère pas son pronostic.

>>> La troisième question est : la rosuvastatine peut-elle faire partie des molécules ayant des preuves d'efficacité clinique ? Au terme de l'étude CORONA, la rosuvastatine ne peut encore accéder au rang des statines ayant des preuves d'efficacité clinique. Et, tant dans l'insuffisance cardiaque

que dans les dyslipidémies, les recommandations des Sociétés savantes ne seront pas modifiées après l'étude CORONA.

Si l'étude CORONA contribue à renforcer les éléments indiquant la bonne tolérance de la rosuvastatine et à confirmer son effet de diminution du LDL-cholestérol, un résultat neutre laisse toujours la place à de nombreuses questions :

- une autre posologie de rosuvastatine aurait-elle permis un résultat différent ?
- une autre statine aurait-elle produit un résultat différent, puisque ce qui était principalement évalué semble plus être l'effet pléiotrope que la baisse du LDL ?
- y a-t-il un effet classe des statines ?...

Enfin, **une question peut aussi avoir une certaine pertinence clinique** : chez un patient ayant une indication légitime de statine, mais présentant une insuffisance cardiaque à un stade avancé avec un traitement important, la probabilité de mourir d'un événement athérombotique est devenue très

faible (comme le montre les résultats de l'étude CORONA) ; de ce fait, que devient l'utilité de maintenir une statine, notamment s'il apparaît des signes de mauvaise tolérance, musculaire, hépatique ou autre ? A titre indicatif, dans CORONA, il n'y a pas eu de différence dans le nombre de décès par infarctus du myocarde entre les groupes comparés et il n'est donc pas possible de calculer le nombre de patients à traiter pour éviter un tel événement, nombre qui tend vers l'infini.

■ CONCLUSION

En pratique, chez l'insuffisant cardiaque, la rosuvastatine ne modifie pas le pronostic et l'évolution propre de la maladie. Elle est toutefois bien tolérée et peut être introduite ou maintenue, en fonction de sa tolérance, du pronostic du patient et de l'importance du traitement associé, dans le cadre de ses indications spécifiques (dyslipidémie athérogène, prévention secondaire). ■