

Edito: Quel avenir pour les essais de prévention cardiovasculaire ?
Article de A. J. Scheen

Jusqu'à présent, les médicaments susceptibles de diminuer le risque cardiovasculaire ont reçu l'autorisation de mise sur le marché sur la base de leur capacité à améliorer des facteurs de risque classiquement reconnus, comme l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle ou encore l'hyperglycémie. La tendance est cependant d'évoluer vers de nouvelles exigences, à savoir que les médicaments apportent aussi les preuves de leur efficacité vis-à-vis de la réduction des événements cliniques, y compris les décès d'origine cardiovasculaire et, in fine, la mortalité totale. Cette évolution s'explique par deux types d'arguments. Le premier est que beaucoup de médicaments déjà sur le marché ont maintenant apporté les données probantes nécessaires dans ce domaine. C'est le cas pour les statines, les antiagrégants plaquettaires, les bêtabloquants, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine, notamment. Aucun de ces médicaments, cependant, n'avait apporté ces preuves au moment de la mise sur le marché et les grands essais qui ont finalement supporté cette évidence ont été terminés bien après la commercialisation. S'il peut paraître légitime d'exiger que les nouveaux médicaments en développement apportent les mêmes preuves, force est de reconnaître qu'il sera sans doute illusoire d'exiger qu'ils remplissent cette condition sine qua non avant leur mise sur le marché. Le second argument est que certains médicaments, certes prometteurs au vu de leurs effets favorables sur les facteurs de risque cardio-métabolique, se sont finalement révélés assez décevants (voire même nocifs) dans les essais cliniques prospectifs contrôlés comptabilisant les événements cliniques (exemple du torcétrapib). On peut, dès lors, comprendre que les agences réglementaires soient tentées d'exiger dorénavant des résultats d'études analysant les événements cliniques et non simplement des critères d'évaluation intermédiaires. Se pose cependant la question quant à la faisabilité de tels essais cliniques. En effet, les populations incluses dans les études contrôlées sont de mieux en mieux traitées et l'impact du nouveau médicament ne pourra venir que s'ajouter à celui des autres traitements préventifs et, dès lors, sera plus difficile à mettre en évidence. Par ailleurs, le nombre d'événements cliniques chez les sujets bien pris en charge se réduit, ce qui impose d'augmenter le nombre de patients à inclure dans les essais et d'allonger la durée de suivi, de façon à avoir suffisamment d'événements à analyser. Ces «mega-trials» deviennent de plus en plus difficiles à financer et, en outre, le risque de ne pas arriver à prouver un effet significatif du produit testé est loin d'être négligeable. En témoigne le nombre croissant d'études de prévention cardiovasculaire dites négatives (sans démonstration de supériorité par rapport à un placebo ou à un comparateur actif) publiées ces derniers temps. Le recours à des critères d'évaluation primaire composites offre l'avantage d'augmenter le nombre d'événements comptabilisés, et donc d'accroître la puissance statistique des études, sans devoir augmenter de façon prohibitive le nombre de patients inclus et la durée du suivi. Cependant, ainsi que nous l'avons discuté dans notre éditorial de 2006, il n'y a pas d'uniformité dans le critère composite choisi, ce qui complique la comparaison entre les différents essais cliniques. Par ailleurs, la signification statistique peut ne pas être atteinte pour le critère primaire alors qu'elle l'est pour l'un ou l'autre critère secondaire (par ailleurs, critère retenu comme critère primaire dans d'autres études). Cette hétérogénéité ne peut, à l'évidence, qu'entraîner confusion et controverse. Enfin, les événements pris en compte n'ont pas tous le même poids clinique (hospitalisation pour angor vs infarctus du myocarde fatal), le même déterminisme (événement maladie-dépendant comme un infarctus vs médecin-

dépendant comme une procédure de revascularisation) ou la même physiopathologie (décompensation cardiaque vs accident coronarien aigu).

Enfin, certaines études récentes de prévention cardiovasculaire ont été interrompues prématurément et ce, pour des raisons parfois opposées. Ainsi, dans l'étude JUPITER, testant l'efficacité de la rosuvastatine chez des patients ayant un taux de C-réactive protéine hautement sensible modérément accru, l'essai a été interrompu après deux ans, en raison de la démonstration d'une nette supériorité de la rosuvastatine par rapport au placebo. Un tel arrêt prématuré, même si certains le défendent pour des raisons éthiques, peut contribuer à exagérer l'efficacité apparente du médicament actif. A l'inverse, dans l'étude ACCORD, évaluant l'efficacité d'un traitement antihyperglycémiant intensif sur le pronostic cardiovasculaire de patients diabétiques de type 2, l'étude a été arrêtée prématurément également (après 3,5 années au lieu de cinq ans), mais cette fois en raison d'une augmentation de la mortalité cardiovasculaire dans le groupe intensif par rapport au groupe standard. La décision a été prise sur une différence de nombre de décès cardiovasculaires relativement faible entre les deux groupes, alors que, dans le même temps, une réduction très significative des infarctus non mortels était rapportée dans le groupe intensif. Au vu des données récentes du suivi de l'étude UKPDS démontrant l'importance de la durée du contrôle glycémique sur la diminution des complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2, on ne peut que regretter l'interruption prématurée de l'étude ACCORD. Celle-ci est sans doute en partie expliquée par la controverse des deux dernières années à propos de la sécurité cardiovasculaire de la rosiglitazone, par ailleurs très largement utilisée dans cet essai. Hélas, en raison de cet arrêt précoce, l'étude ne donnera jamais toute l'information, pourtant essentielle, qu'elle était censée apporter. C'est d'autant plus regrettable que la rosiglitazone vient d'être disculpée dans l'analyse finale de l'étude RECORD.

En conclusion, les études de prévention cardiovasculaire publiées au cours des dernières années ont soulevé nombre de controverses. Il apparaît, en tout cas, que ce type d'études devient de plus en plus difficile à réaliser. Il conviendra sans doute de trouver un compromis entre l'exigence de prouver l'efficacité d'un nouveau médicament en utilisant des critères cliniques durs, et ce dès avant (ou le plus tôt possible après) son autorisation de mise sur le marché, et la faisabilité de telles études prospectives, sous peine de tuer toute innovation thérapeutique dans le domaine cardiovasculaire. On est sans doute, dans ce domaine, à la croisée des chemins !

Auteur(s) : A. J. Scheen

Contact de(s) l'auteur(s) : André J. Scheen Médecin-chef Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques et Unité de pharmacologie clinique CHU Sart Tilman Liège, Belgique