

# Approche critique des essais thérapeutiques randomisés : évoluer vers une médecine personnalisée

Lauriane Gonzalez<sup>1</sup>, Sylvestre Marechoux<sup>2</sup>, Michel Andrejak<sup>3</sup>,  
Hélène Bouvaist<sup>1</sup>, Thierry Le Jemtel<sup>4</sup>, Shona Cosgrove<sup>5</sup>,  
Denis Vital-Durand<sup>6</sup>, Pierre-Vladimir Ennezat<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service de cardiologie, CHU de Grenoble, France  
<ennezat@yahoo.com>

<sup>2</sup> Service de cardiologie, GHICL, Lille, France

<sup>3</sup> Service de pharmacologie clinique, CHU d'Amiens, France

<sup>4</sup> Tulane University Heart and Vascular Institute, Nouvelle-Orléans, Louisiane, Etats-Unis

<sup>5</sup> Mater Misericordiae University Hospital, Dublin, République d'Irlande

<sup>6</sup> Service de médecine interne, CHU Lyon Sud, France

Les essais contrôlés randomisés ont permis une amélioration, au fil du temps, des prises en charge thérapeutiques. Ces essais sont néanmoins soumis à une « dictature » des valeurs de  $p$  obtenues, qui qualifient les comparaisons entre les groupes. Il faut néanmoins conserver à l'esprit que les effets ainsi observés sont lissés sur toute la population, laquelle se compose en réalité de patients répondeurs, de non-répondeurs et de patients pour lesquels le problème est parfois aggravé par la thérapeutique testée. L'enrôlement de patients à faible risque nécessite des populations de plus en plus importantes pour démontrer un bénéfice. Alternativement, la nécessité d'enrôler des populations de plus en plus importantes est la traduction d'un bénéfice thérapeutique anticipé modeste. Le développement de critères de jugement combinant de multiples éléments cliniques de poids différents (« durs » et « mous ») ou mêlant critères cliniques et paracliniques, traduit en réalité l'anticipation d'un risque d'événements faible ou de différences modestes entre les groupes randomisés. Les résultats des essais thérapeutiques sont souvent communiqués en termes de réduction du risque relatif, alors qu'il est plus intéressant d'être informé sur la réduction du risque absolu qui, en outre, permet d'estimer le nombre de patients nécessaires à traiter pour éviter un événement, ou sur le gain temporel sur la survenue d'événements correspondant à l'aire entre deux courbes actuarielles de survie. Le rôle des cliniciens-chercheurs est d'affiner la réponse thérapeutique et la sélection des patients afin d'améliorer en pratique clinique le taux de patients répondeurs. Une problématique non résolue est le manque de données à long terme (> 5-10 ans) car la plupart des essais thérapeutiques se limitent souvent à quelques mois ou années.

**Mots clés :** essai thérapeutique

La médecine dite « empirique » a été balayée au cours des dernières décennies par la médecine dite « fondée sur les preuves » (*evidence based medicine*), avec la mise en place d'essais thérapeutiques contrôlés randomisés. La méthodologie du double insu avec l'attribution au hasard des traitements permet une comparaison entre un groupe assigné à un traitement actif potentiellement novateur (verum [V]) et un groupe contrôlé assigné à un comparateur

(placebo [Po] ou molécule de référence pour l'indication thérapeutique évaluée). Le premier essai randomisé a été publié en 1948 ; la streptomycine (V) réduisait drastiquement la mortalité liée à la tuberculose pulmonaire : cinquante-cinq patients (V) versus cinquante-deux patients (Po), résultant en 7 versus 27 % de décès à six mois [1]. Les essais randomisés ont permis d'améliorer au fil du temps les prises en charge thérapeutiques. Cependant, « la

dictature » des valeurs de  $p$ , évaluant les différences entre les groupes randomisés, ne doit pas faire oublier que l'effet ainsi observé est lissé sur toute la population, laquelle se compose en réalité de patients répondeurs et de non répondeurs, dont l'état peut même se trouver aggravé par la thérapeutique testée.

### Effectifs

Des effectifs importants (argument de vente mis en avant par les laboratoires) inclus dans un essai de supériorité (calculés à partir d'une puissance statistique de souvent 80-90 % pour détecter une réduction d'événements, par exemple, de 20-30 % avec un niveau de signification de 0,05) traduisent en réalité souvent un effet thérapeutique faible ou difficile à mettre en évidence anticipé par les investigateurs et le promoteur de l'étude. Cependant, un intérêt (collatéral) de populations importantes dans un essai est d'obtenir une plus grande sécurité d'extrapolation. À l'inverse, une amélioration thérapeutique très substantielle peut être établie sur des effectifs limités. En 1958, Barrit et Jordan ont ainsi interrompu leur essai contrôlé randomisé héparine *versus* placebo dans l'embolie pulmonaire au trente-cinquième patient (cinq décès et cinq récurrences parmi les dix-neuf patients non traités, aucun parmi les seize patients traités par héparine) [2]. Un exemple caricatural est l'essai qui a testé la fibrinolyse pour le traitement de l'embolie pulmonaire massive, et qui a été interrompu après la randomisation de huit patients (quatre décès dans le groupe héparine seule, contre zéro dans le groupe streptokinase suivie d'un traitement par héparine) [3]. L'incertitude d'extrapolation est parfois reprochée aux « petites » études. L'essai CONSENSUS, testant l'efficacité d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) dans l'insuffisance cardiaque sévère, n'a nécessité que 253 patients en classe IV selon la New York Heart Association (NYHA), randomisés entre énalapril 2,5 à 40 mg/j *versus* placebo (figure 1). Après un suivi de six mois, la mortalité totale était de trente-trois (26 %) dans le groupe énalapril et de cinquante-cinq (44 %) dans le groupe placebo (réduction du risque relatif [RRR] de 40 %,  $p = 0,002$ ) [4]. Un peu plus tard, l'essai SOLVD-TREATMENT a randomisé 2 569 patients en insuffisance cardiaque NYHA II-III pour recevoir soit énalapril 2,5 à 20 mg, soit un placebo (figure 2) [5]. Après un suivi moyen de quarante et un mois, la mortalité totale a été significativement réduite dans le groupe énalapril, avec 452 décès (35,2 %), contre 510 (39,7 %) dans le groupe placebo (*hazard ratio* [HR] 0,84, IC95% : 0,74-0,95 ;  $p = 0,0036$ ) [5]. À l'opposé, l'essai SOLVD-PREVENTION (figure 3), qui a randomisé 4 228 patients avec une dysfonction ventriculaire gauche systolique asymptomatique (fraction d'éjection du ventricule

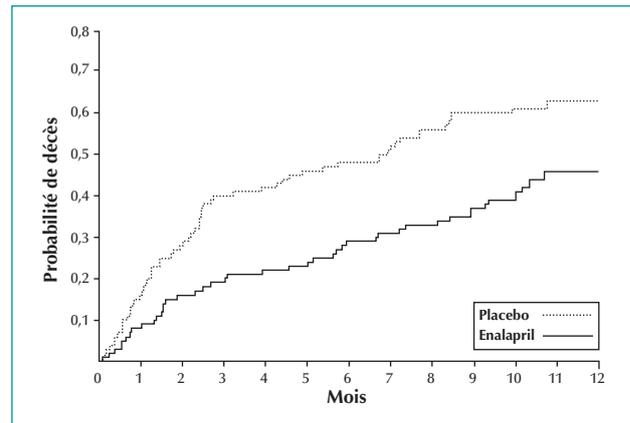


Figure 1. Courbes de survie de l'étude CONSENSUS (d'après [4]).

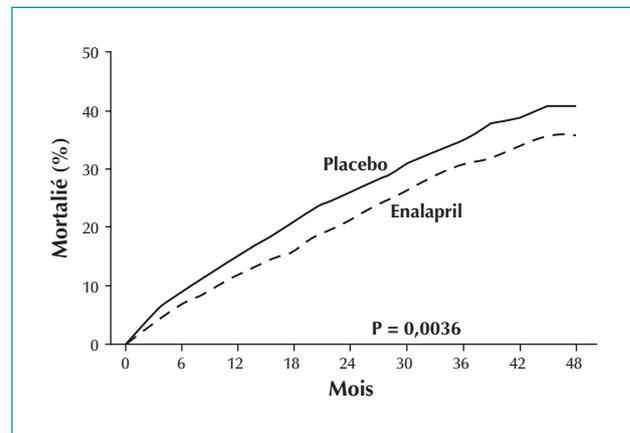


Figure 2. Courbes de survie de l'étude SOLVD-T (d'après [5]).

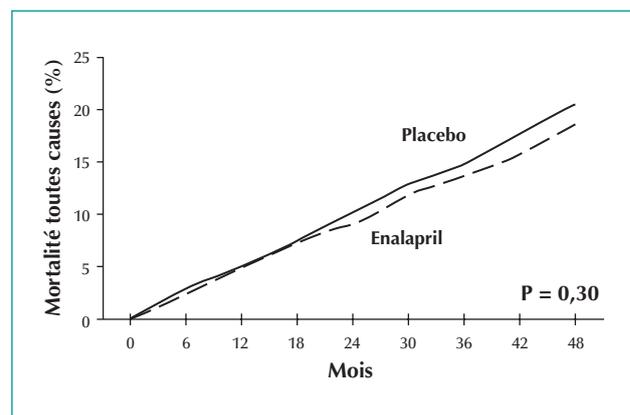


Figure 3. Courbes de survie de l'étude SOLVD-P (d'après [6]).

gauche [FEVG]  $\leq 35$  %) pour recevoir soit énalapril 2,5 à 20 mg/j, soit un placebo, n'a montré, après un suivi moyen de trente-sept mois, aucune réduction de la mortalité par l'énalapril : 313 décès (14,8 %) *versus* 334 (15,8 %), soit

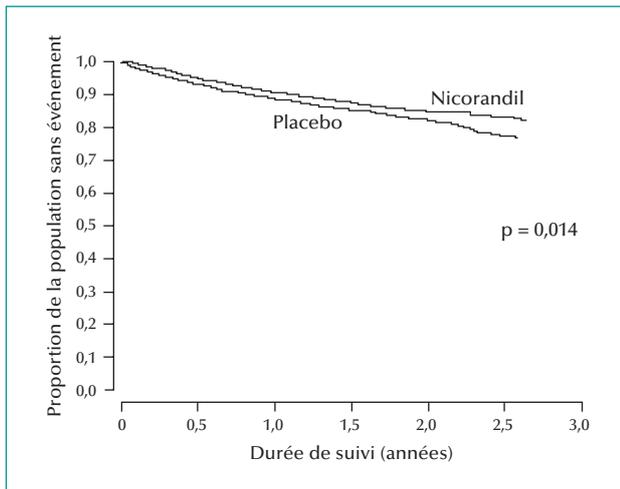


Figure 4. Courbes de survie de l'étude IONA (d'après [8]).

un HR de 0,92 (IC95% : 0,79-1,08 ;  $p = 0,30$ ) [6]. Les résultats de ces essais thérapeutiques sur l'énalapril illustrent bien que le traitement de patients ayant des pathologies de moins en moins sévères nécessite des populations de plus en plus importantes pour démontrer un bénéfice [7]. L'interprétation physiopathologique en est qu'un IEC est d'autant plus efficace que le système rénine-angiotensine est activé du fait de la progression de l'insuffisance cardiaque. Il suffit d'observer les variations de l'échelle des ordonnées des courbes de survie des études CONSENSUS [4], SOLVD-T [5] puis SOLVD-P [6] pour mettre en évidence la divergence des deux courbes (figures 1-3).

## Critères de jugement

Les critères de jugement combinés posent plusieurs problèmes.

### L'association de critères cliniques de poids différents

L'essai IONA (nicorandil *versus* placebo) a utilisé comme critère de jugement principal une association regroupant décès d'origine coronarienne, infarctus du myocarde (IDM) non fatal et hospitalisation pour douleur thoracique (figure 4) [8]. L'association de décès et d'accident ischémique transitoire ne serait non plus pas acceptable même si la physiopathologie est possiblement la même.

### L'association de critères cliniques et paracliniques

Le critère de jugement principal de l'étude PREAMI (sujets âgés en post-IDM randomisés pour recevoir soit

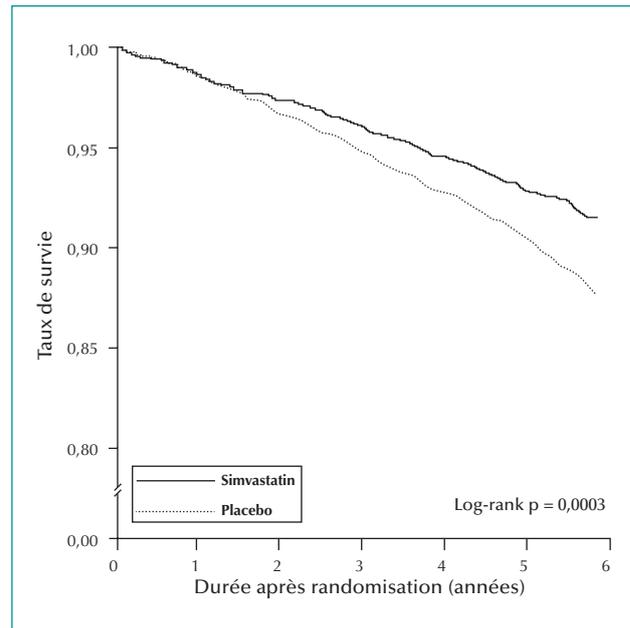
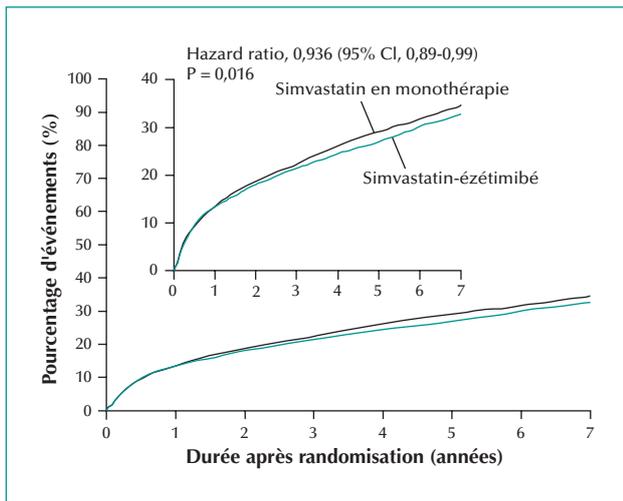


Figure 5. Courbes de survie de l'étude 4S (d'après [10]).

périndopril, soit placebo) associait la survenue d'un décès, celle d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque et celle d'un remodelage ventriculaire gauche défini par une augmentation du volume télédiastolique  $\geq 8\%$  [9]. Les critères combinés doivent toujours être discutés. Ils doivent répondre à une physiopathologie commune et à un ordre de gravité commun (par exemple : événements cardiovasculaires non mortels au niveau cardiaque, cérébral ou des membres inférieurs). Le développement de critères de jugement composites traduit en réalité l'anticipation d'un faible risque d'événements lié aux progrès thérapeutiques antérieurs et/ou d'une faible différence d'événements entre les groupes randomisés. Ainsi, le critère primaire de l'essai 4S évaluant la simvastatine *versus* placebo chez 4 444 patients scandinaves coronariens avec un taux moyen de lipoprotéines de basse densité (LDL) de 1,88 g/L est la mortalité totale (figure 5) [10]. Celui de l'essai IMPROVE-IT (simvastatine-ézétimibe *versus* simvastatine) combine mortalité cardiovasculaire, IDM, angor instable, revascularisation coronaire plus de trente jours après la randomisation et accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal chez 18 144 patients coronariens avec un LDL moyen de 0,94 g/L (figure 6) [11].

## Choix du comparateur

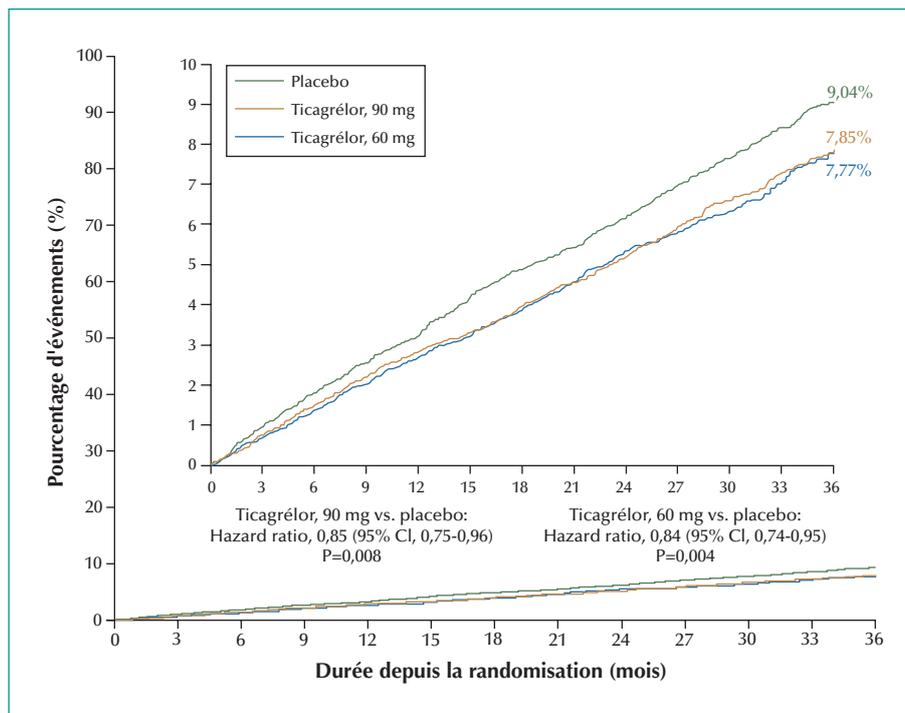
Le choix du comparateur est un élément majeur pour juger de la qualité d'un essai randomisé. Lorsqu'il s'agit d'une nouvelle voie thérapeutique, le placebo apparaît comme le meilleur comparateur. Lorsqu'il existe un



**Figure 6.** Courbes de survie de l'étude IMPROVE-IT (d'après [11]).

traitement de référence avec une efficacité indiscutable, il n'est plus éthique de prendre le placebo comme comparateur. Parfois, le choix du comparateur répond à une stratégie du laboratoire pour augmenter la probabilité d'obtenir un résultat statistiquement positif ; pour autant, ce choix n'est pas toujours cliniquement pertinent. Les exemples sont nombreux dans le domaine cardiovasculaire. Dans l'essai HORIZON-AMI, la bivali-

rudine (inhibiteur direct de la thrombine, demi-vie 25 min) perfusée sur 40 min, a été comparée à l'héparine non fractionnée (demi-vie 60 à 90 min) perfusée pendant plusieurs jours, associée à un inhibiteur GP<sub>2b3a</sub> (abciximab avec une action antiplaquettaire durant 24-48 h perfusée sur 12 h ou eptifibatide de demi-vie 150 min perfusée sur 12-18 h) chez des patients admis pour un IDM. Les patients recevant de la bivalirudine ont eu moins d'événements hémorragiques que ceux recevant de l'héparine associée à un inhibiteur GP<sub>2b3a</sub> [12]. Dans l'essai CHAMPION-PHOENIX, 11 145 patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire urgente ou programmée ont été randomisés pour recevoir soit une perfusion intraveineuse de cangrélor intraveineux, puissant antagoniste direct des récepteurs plaquettaires P<sub>2Y12</sub>, suivie d'une dose de charge de clopidogrel (600 mg), soit une perfusion placebo associée à une dose de charge de clopidogrel (600 ou 300 mg, administrés dans 25 % des cas). Comme on pouvait s'y attendre, la thrombose de stent à 48 h était diagnostiquée chez 0,8 % des patients du groupe cangrélor et chez 1,4 % du groupe placebo (odds ratio [OR] 0,62 ; 95%CI : 0,43-0,90 ; p = 0,01) [13]. Dans l'essai RELAX-HF-2, dont les résultats préliminaires (négatifs) ont été présentés au Congrès sur l'insuffisance cardiaque de la Société européenne de cardiologie (ESC), en mai 2017, la sérélaxine (nouveau vasodilatateur) a pourtant été comparée à un placebo, et non à une perfusion titrée de dinitrate d'isosorbide, chez des patients admis pour un œdème



**Figure 7.** Courbes de survie de l'étude PEGASUS-TIMI-54 (d'après [15]).

aigu du poumon [14]. Autre exemple, l'étude PEGASUS-TIMI-54 testait, chez des patients ayant présenté un IDM avec pour critère principal la combinaison mortalité cardiovasculaire, IDM et AVC, l'efficacité d'une bithérapie antiplaquettaire administrée pendant plus de un an : ticagrélol 90 ou 60 mg 2/j + aspirine *versus* aspirine seule. L'association clopidogrel-aspirine, moins coûteuse, aurait été un bras comparateur intéressant d'un point de vue médico-économique (figure 7) [15]. Tout récemment, l'essai REDUAL-PCI randomisait 2 725 patients avec angioplastie coronaire et présentant une fibrillation auriculaire nécessitant une anticoagulation entre trois bras thérapeutiques :

- clopidogrel ou ticagrélol-warfarine-aspirine durant un à trois mois,
- clopidogrel ou ticagrélol-dabigatran 110 mg 2/j,
- clopidogrel ou ticagrélol-dabigatran 150 mg 2/j [16].

Le critère principal de l'étude était l'incidence des événements hémorragiques. Comme on pouvait s'y attendre, le risque hémorragique de la triple association anti-vitamine K (AVK), inhibiteur P2Y<sub>12</sub> et aspirine était supérieur aux deux autres associations dabigatran-clopidogrel. La stratégie AVK-clopidogrel validée par l'essai WOEST [17] ou AVK-ticagrélol auraient été préférables comme comparateur.

## Placebo, simulation

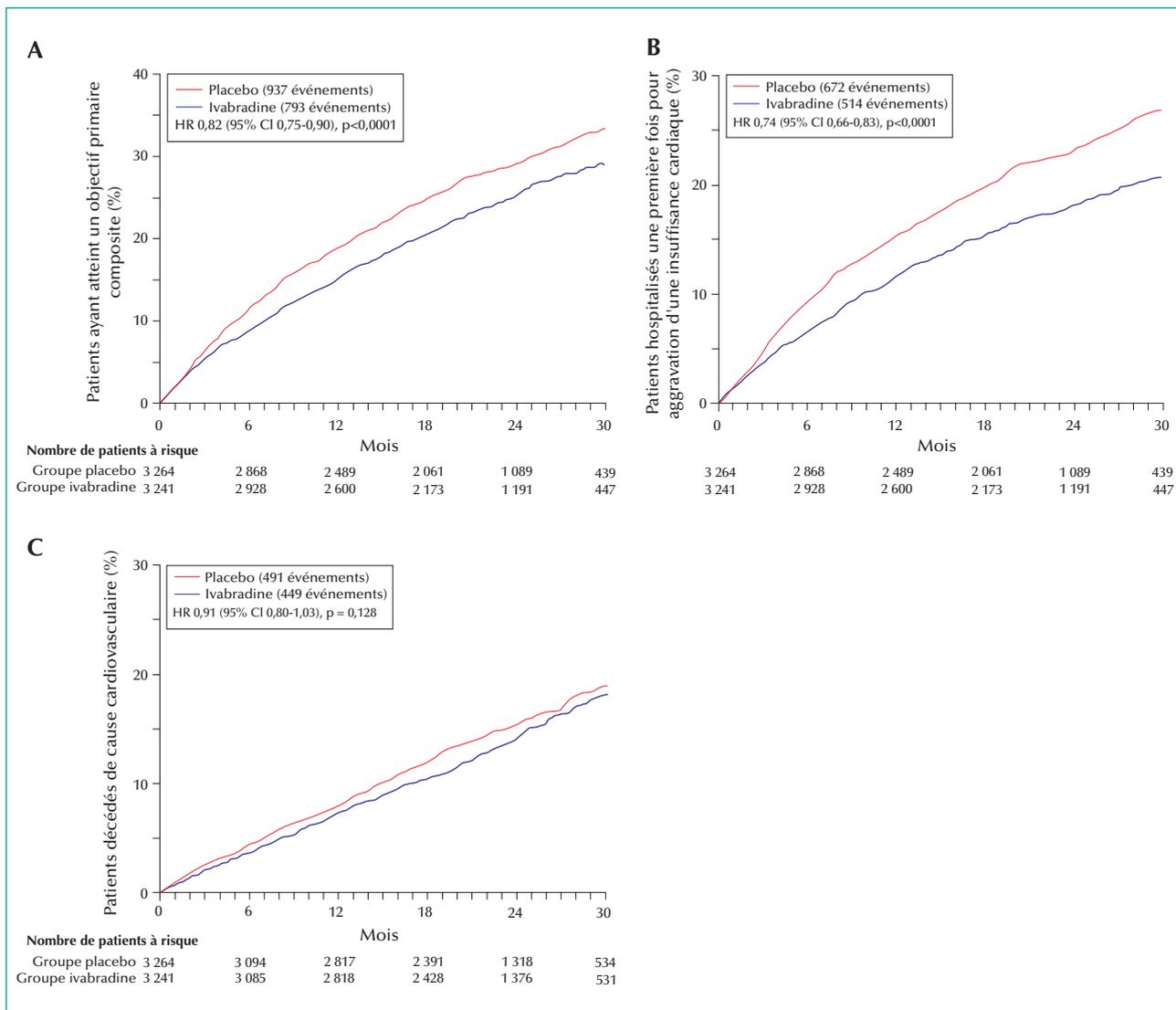
Lorsqu'un placebo est utilisé comme comparateur, il peut arriver que les investigateurs reconnaissent le traitement attribué aux patients, ce qui peut compromettre le double aveugle de l'étude et conduire à une interprétation biaisée des résultats. Cette « levée d'aveugle » involontaire peut se produire lorsque l'agent testé provoque des effets indésirables bien répertoriés ou des modifications physiologiques. Ainsi, dans les essais thérapeutiques ayant testé l'efficacité des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les patients randomisés dans le groupe placebo peuvent être aisément identifiés parce qu'ils ne présentent pas de nausées, de vomissements ni de bouche sèche. L'utilisation de placebo « actif » a été proposée pour maintenir la qualité du double aveugle et éviter une surestimation de l'efficacité thérapeutique des ISRS dans le traitement de la dépression. Ainsi, sur neuf études comparant des antidépresseurs à des placebos actifs, deux seulement concluent à des différences entre principe actif et placebo [18]. Dans l'essai SHIFT, l'ivabradine, inhibiteur du canal I<sub>f</sub> induisant, naturellement, une bradycardie, a été comparée à un placebo – ce qui a permis de mettre en évidence un retard à l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, sans toutefois réduire la mortalité. Le double aveugle de l'étude a pu être levé chez les patients qui ont présenté une réduction marquée de la fréquence cardiaque lors de la titration

de l'ivabradine (figure 8). [19]. La constitution d'un groupe dit de simulation (*sham*) peut s'avérer nécessaire lorsque des procédures invasives sont testées, mais elle pose des problèmes éthiques. Ainsi, l'essai randomisé SIMPLICITY HTN-3 (535 patients), qui exigeait une procédure *sham* (artériographie rénale sans procédure de dénervation), n'a pas reproduit les résultats favorables des essais précédents chez des patients hypertendus résistants aux polythérapies antihypertensives. En effet, la pression artérielle systolique diminuait de 14,13 ± 23,93 mmHg avec la dénervation rénale et de 11,74 ± 25,94 mmHg avec la procédure *sham* (95%IC : -6,89-2,12 ;  $p = 0,26$ ) [20].

Il faut souligner que de nombreux traitements issus de la médecine empirique ne pourraient pas faire l'objet d'études randomisées contre placebo, pour des raisons éthiques ; c'est le cas du furosémide pour le traitement de l'œdème aigu du poumon, le remplacement valvulaire aortique pour les patients opérables avec un rétrécissement aortique symptomatique ou l'endarteriectomie pulmonaire pour le traitement de la thrombose chronique des artères pulmonaires.

## Résultats des essais thérapeutiques et interprétations

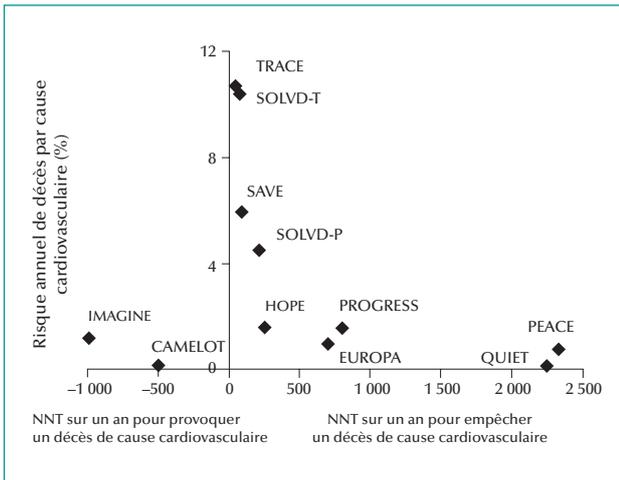
Le résultat des essais thérapeutiques est souvent exprimé en termes de réduction du risque relatif (RRR =  $[RA_V - RA_P]/RA_P$ ) alors qu'il est plus intéressant d'être informé sur la réduction du risque absolu (RRA =  $RA_V - RA_P$ ), qui permet en outre d'estimer le nombre de patients nécessaires à traiter pour éviter un événement (NNT, pour *number needed to treat* =  $1/RRA$ ). Par exemple, si pour une étude randomisée évaluant un traitement actif (V) *versus* placebo, avec un suivi moyen de quatre ans, on observe une réduction du taux d'IDM de 2 à 1 % (RRA = 1 %), ce résultat est souvent communiqué par le laboratoire en termes de RRR, qui est ici de 50 %, alors que le NNT est de 100 (1/1 %) sur quatre ans ou de 400/an. En d'autres termes, ceci signifie que le risque de ne pas observer d'IDM sous placebo est de 98 %, et qu'il est de 98 + 1 = 99 % sous le traitement V. Dans l'étude CONSENSUS, la RRR est de 40,9 %, la RRA de 18 % et le NNT de 5-6 patients sur six mois [4], alors que dans SOLVD-T, la RRR est de 16 %, la RRA de 4,7 % et le NNT de 22 ou 76/an [5]. La relation inverse entre le NNT et le risque de mortalité cardiovasculaire est illustrée par la figure 9 pour les études ayant testé un traitement par IEC [7]. Concernant les traitements permettant de réduire le LDL-cholestérol en prévention secondaire, le NNT annuel de l'essai 4S (simvastatine 10-40 mg *versus* placebo) était de 163 pour la mortalité totale [10], de 625 pour l'essai CARE (pravastatine 40 mg *versus* placebo) [21] et de 2 976 pour l'essai IDEAL (atorvastatine 80 mg *versus* simvastatine 20 mg) [22]. L'essai SYST-EUR



**Figure 8.** Courbes de survie de l'étude SHIFT (d'après [19]).

a inclus 4 695 patients âgés de plus de 60 ans avec une pression artérielle systolique de 160-219 mmHg et une pression artérielle diastolique inférieure à 95 mmHg (hypertension artérielle [HTA] systolique), et les a randomisés entre nitrendipine 10-40 mg plus ou moins énalapril 5-20 mg et hydrochlorothiazide 12,5-25,0 mg *versus* placebo. Cet essai permet de calculer que le traitement de 1 000 patients durant cinq ans permet d'éviter vingt-neuf AVC [23]. Une autre façon concrète (malheureusement plus rare) de représenter les résultats des essais thérapeutiques est d'estimer le gain de durée de survie (aire située entre les deux courbes de survie) (figure 10). On réalise ainsi que l'arrêt du tabac, l'exercice physique régulier ou une transplantation cardiaque permettent de gagner plusieurs années de vie alors que l'instauration d'une statine

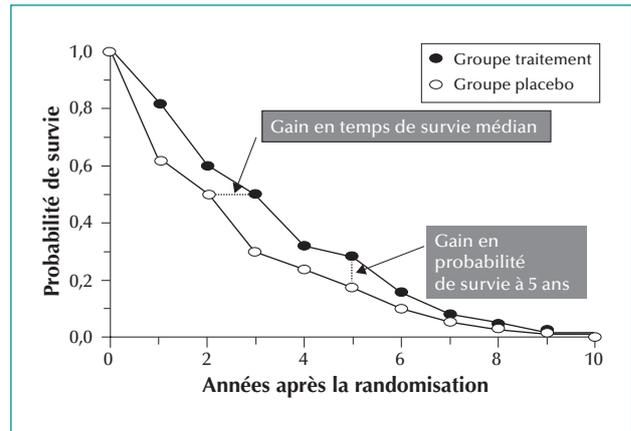
à long terme ne s'accompagne d'un gain que de quelques mois en moyenne [24]. Une équipe danoise, grâce à un traitement logiciel des courbes de survie, a montré que l'augmentation médiane de la survie obtenue par les statines durant les durées d'étude est de 4,1 jours (vingt-sept jours étaient l'écart maximum obtenu pour l'essai 4S [10]) en prévention secondaire et de 3,2 jours en prévention primaire [25]. Un papier passionnant de Judith Finegold montre, grâce à des calculs mathématiques, que le gain d'espérance de vie procuré par un traitement réduisant le risque cardiovasculaire comme une statine n'est pas uniforme dans la population considérée à risque : plus de 90 % des patients n'ont reçu aucun avantage et – par conséquent – moins de 10 % en bénéficient (une centaine de semaines environ pour un traitement administré à vie)



**Figure 9.** Schéma illustrant la relation inverse entre le NNT et le risque de mortalité cardiovasculaire pour les essais thérapeutiques majeurs ayant testé un inhibiteur de l'enzyme de conversion *versus* placebo avec une durée de suivi moyenne supérieure à 1 an (d'après [7]).

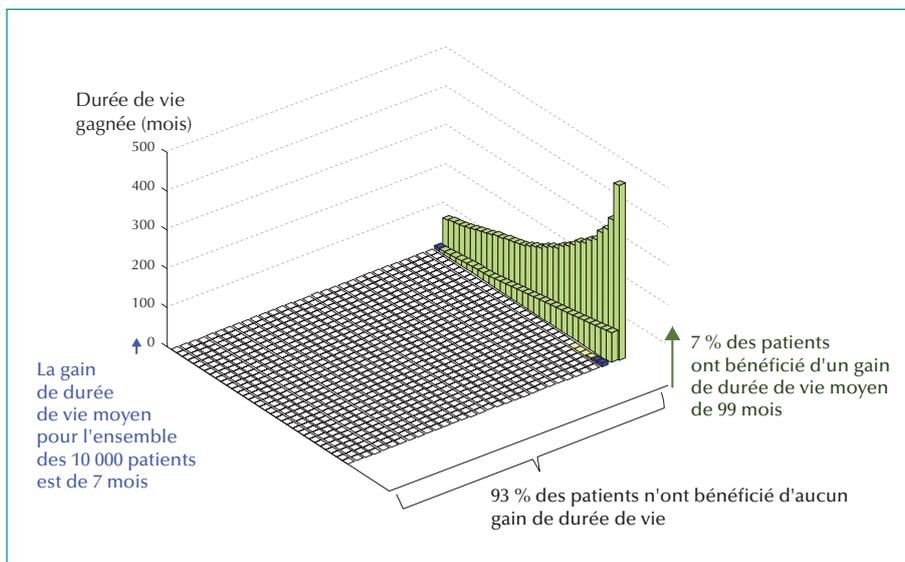
(figure 11). Le traitement de populations à plus haut risque ne se traduit pas par une augmentation substantielle du gain moyen d'espérance de vie, mais par une augmentation de la proportion de patients qui en bénéficient (variant entre 2,9 et 9,9 %) [26].

L'arrêt prématuré des essais thérapeutiques, du fait de la démonstration précoce d'un bénéfice, pose également un problème méthodologique. En effet, de tels essais « tronqués » surestiment régulièrement l'effet thé-

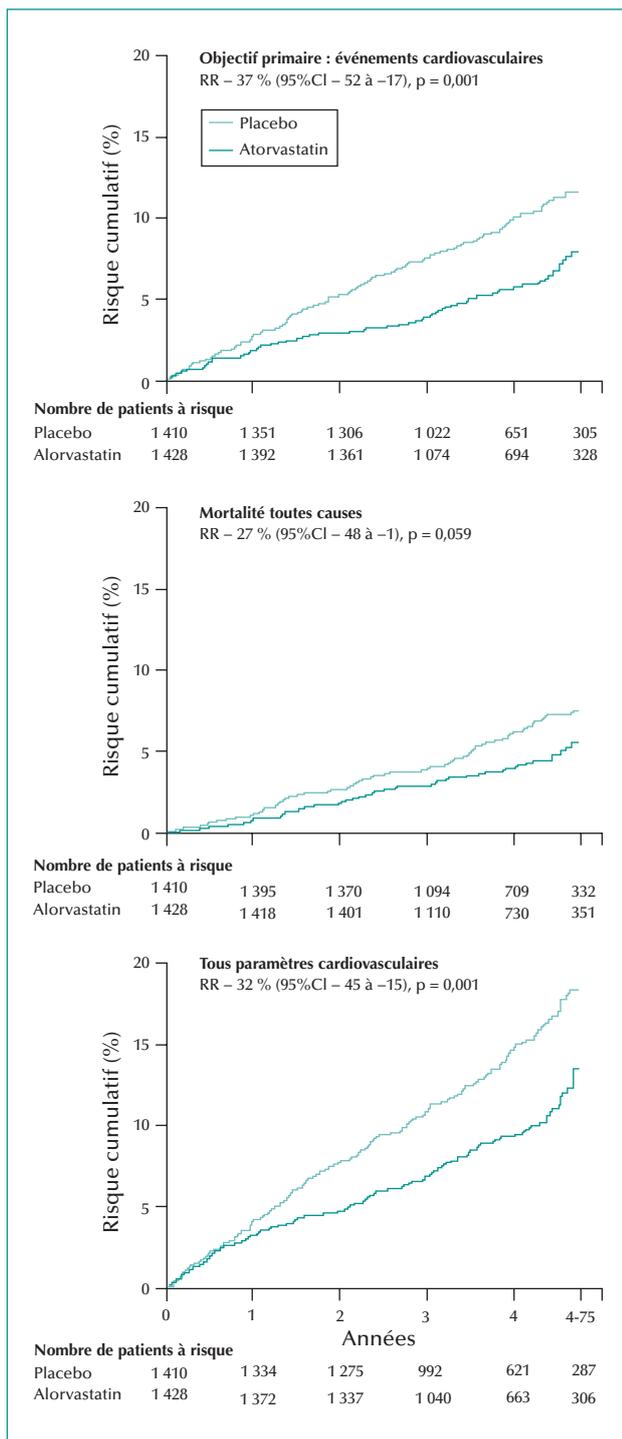


**Figure 10.** Courbes de survie permettant d'illustrer le gain en temps de survie et en probabilité de survie (modifié d'après [24]).

rapeutique de l'agent testé, et ce de parfois plus de 25 % lorsque le nombre d'événements est inférieur à 500 [27]. Cela était le cas des essais JUPITER [28], CARDS [29] et ASCOT-LLA [30], qui évaluaient la rosuvastatine ou l'atorvastatine en prévention primaire et qui ont été interrompus alors que la différence d'événements entre les groupes était modeste. L'étude CARDS testait prospectivement le bénéfice d'un traitement par atorvastatine chez les patients présentant un diabète de type 2 avec un LDL-cholestérol < 1,6 g/L et au moins l'un des quatre facteurs de risque que sont l'albuminurie, la rétinopathie, la HTA, et le tabagisme ; on a pu remarquer qu'au terme de cette étude, les courbes de survie tendaient à se rejoindre pour



**Figure 11.** Illustration du bénéfice individuel d'une thérapeutique administrée à vie réduisant le risque cardiovasculaire de 30 % chez des patients de 50 ans : le gain moyen en termes d'espérance de vie est de 7 mois ; cependant, plus de 90 % des patients n'en auraient aucun bénéfice et par conséquent moins de 10 % en bénéficieraient (d'après [26]).



**Figure 12.** Courbes de survie de l'étude CARDS (d'après [29]).

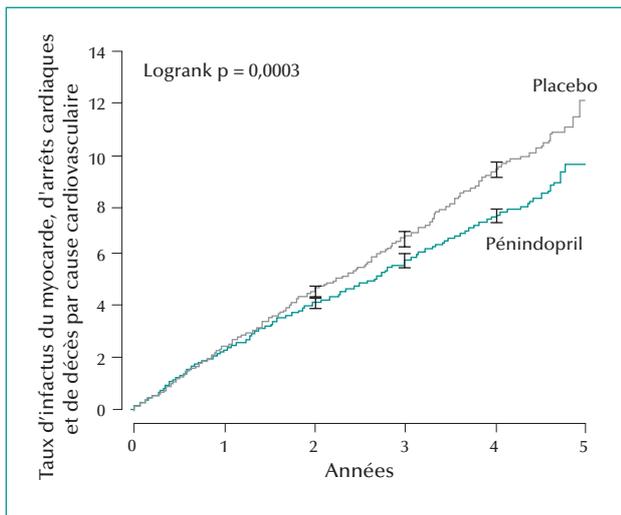
tous les critères de jugement (figure 12) [29]. L'interruption prématurée d'un essai ne devrait être envisagée que sur des critères « durs » : constatation d'une différence de signification clinique forte (sur les décès par exemple) avec

test statistique très significatif (compte tenu des comparaisons multiples  $p < 0,01$  par exemple). Nous avons cité précédemment deux essais interrompus pour résultats manifestement très concluants : l'un concernant la tuberculose [1] et l'autre l'embolie pulmonaire massive [3]).

Il est important de souligner que seul le résultat portant sur le critère de jugement principal, qui a permis de calculer la taille de l'échantillon, est statistiquement robuste. Les résultats sur les critères de jugement secondaires ou par analyse de sous-groupes ne sont, *stricto sensu*, que des résultats indicatifs qui devront être validés par de nouvelles études spécifiquement mises en place pour confirmer (ou non) ces résultats. Ainsi, la réduction de mortalité totale observée dans l'étude ELITE 1 comparant losartan et captopril dans l'insuffisance cardiaque systolique [31] n'a pas été confirmée dans l'étude de validation ELITE 2 [32]. D'autre part, les études de sous-groupes dans des essais négatifs pour le critère de jugement principal ne sont pas valides ; un exemple en est l'essai BEAUTIFUL, qui n'a pas montré de bénéfice de l'ivabradine chez les patients coronariens avec une dysfonction ventriculaire gauche mais qui a suggéré un bénéfice chez les patients dont la fréquence cardiaque  $\geq 70/\text{min}$  [33]. Récemment, le développement de méthodes séquentielles hiérarchiques (étude ARISTOTLE avec l'apixaban par exemple) a permis d'utiliser plusieurs critères de jugement principaux sans inflation du risque  $\alpha$  de fausses découvertes, et donc de produire des démonstrations statistiques du même niveau que celle obtenue classiquement sur un critère de jugement principal.

## Évoluer vers une médecine davantage personnalisée ou de précision

Le rôle des cliniciens-chercheurs est de mieux connaître les déterminants de la réponse thérapeutique et ainsi de mieux sélectionner les patients qui tireront le meilleur bénéfice d'un traitement. Par exemple, les essais randomisés ainsi que les registres ont permis de démontrer que la resynchronisation cardiaque par stimulation biventriculaire améliore globalement 70 % des patients en insuffisance cardiaque avec un trouble de conduction intraventriculaire gauche [34]. Les efforts devraient donc se poursuivre afin d'identifier les 30 % de patients qui ne tireront aucun bénéfice de telles prothèses et par conséquent de réduire les coûts et la morbidité associée. Une problématique similaire est celle de la prévention primaire de la mortalité subite par la pose de défibrillateurs automatiques implantables chez les patients avec une FEVG  $\leq 35\%$  [35, 36]. Après 3-5 ans, seuls 10 % des patients chez qui a été implanté un défibrillateur automatique peuvent être considérés comme ayant eu une prise en charge appropriée ayant permis



**Figure 13.** Courbes de survie de l'étude EUROPA (d'après [39]).

d'éviter une mort subite, tandis que 90 % d'entre eux sont soumis à des complications non nécessaires liées à l'implantation ou aux dispositifs eux-mêmes (chocs inappropriés, infections, hématomes, fracture ou déplacement de sondes, tamponnade, anxiété, etc.) – à quoi s'ajoutent des aspects médico-économiques non négligeables [35, 36]. Il est à noter que l'essai DANISH, qui randomisait 556 patients avec une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique, n'a pas démontré de bénéfice de l'implantation prophylactique d'un défibrillateur automatique implantable [37]. Pour citer un autre exemple, l'ESC a recommandé en 2008 (grade IIa, niveau de preuve A) de traiter sans discernement tous les patients en post-IDM par IEC [38], en se référant à l'étude EUROPA [39]. Cet essai a randomisé 12 218 patients avec une coronaropathie stable et une fraction d'éjection moyenne préservée, pour recevoir soit périmdopril 8 mg, soit un placebo. La RRR a été de 20 % pour le critère de jugement principal combinant mortalité cardiovasculaire, IDM et arrêt cardiaque ressuscité, le NNT étant de 694/an pour la mortalité cardiovasculaire (figure 13) [39]. Cependant, en 2012, l'ESC a affiné ses recommandations en fonction du niveau de preuve alors disponible (grade I, niveau de preuve A) en réservant le traitement par IEC aux patients avec dysfonction ventriculaire gauche ou insuffisance cardiaque clinique [39]. Cette personnalisation du traitement permet ainsi d'éviter les effets indésirables des IEC dans des situations cliniques où il n'y avait pas de bénéfice attendu, comme chez les patients coronariens normotendus sans altération de la fonction ventriculaire gauche.

Les populations des essais thérapeutiques ne correspondent pas toujours aux patients que nous prenons en charge. Il est trop fréquent d'observer des glissements d'indications et de prescriptions vers des populations

pour lesquelles il n'y a pas de preuve d'efficacité, tels que la prescription d'une statine chez un patient insuffisant cardiaque (essais CORONA [40] et GISSI-HF [41]) ou hémodialysé (essais 4D [42] et AURORA [43]) ou transplanté rénal (essai ALERT [44]), ou encore vers des populations non évaluées, tels que la prescription d'une statine chez un patient qui n'a pas interrompu son intoxication tabagique ; ces attitudes thérapeutiques peuvent être associées à un risque d'effets indésirables supérieur aux bénéfices escomptés ; des études prospectives doivent en effet être menées pour évaluer ce rapport (et permettre ainsi des économies potentielles) [45]. Les patients âgés sont toujours sous-représentés, de même que ceux présentant des comorbidités non cardiaques. Les prescriptions de statines chez les sujets âgés sont fréquentes alors qu'ils n'ont pas été enrôlés dans les essais cliniques, et en sont même le plus souvent exclus. Il est important de souligner que l'interruption du traitement par statine chez des patients âgés avec une maladie chronique avancée peut même s'accompagner d'une amélioration de la qualité de vie [46]. L'étude RALES a validé le bénéfice de la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque : âge moyen de 65 ans, avec 386 (46 %) décès dans le groupe placebo et 284 (35 %) dans le groupe spironolactone, HR : 0,70 ; 95%IC : 0,60-0,82 ;  $p < 0,001$ ) [47]. La publication de ces résultats a été suivie d'une épidémie d'hyperkaliémies, lorsque la spironolactone était prescrite à des patients plus âgés que ceux enrôlés dans l'essai RALES (de treize ans en moyenne), avec surtout un contrôle moins strict de la kaliémie [48]. Il est donc important d'avoir une approche individuelle avec le patient en consultation avec une analyse globale de la pathologie, des comorbidités, de son environnement social et de ses désirs.

## Conclusion

La médecine fondée sur les essais randomisés a permis d'homogénéiser les pratiques et d'améliorer le pronostic global des patients à l'échelle de populations. Néanmoins, l'inclusion de cohortes de patients de plus en plus importantes a conduit à « surtraiter » des patients à risque faible, voire équivalent à celui de la population générale, avec la possibilité de voir la balance bénéfice/risque s'inverser. La distinction entre une valeur de  $p$  « statistiquement significative » et une valeur de  $p$  « statistiquement significative et cliniquement pertinente » est une mission importante du thérapeute. Les sociétés savantes ainsi que les autorités sanitaires devraient exiger plus souvent de l'industrie pharmaceutique des études complémentaires afin d'affiner le phénotype des patients qui répondent à un nouveau principe thérapeutique et d'identifier les patients qui n'en bénéficieront pas. Le prestigieux *Journal of the American Medical Association* a ainsi créé récemment la

rubrique *Less is more*, afin d'alerter sur le surtraitement (*overtreatment*) et le surdiagnostic (*overdiagnosis*). Le *British Medical Journal*, sous l'impulsion de sa rédactrice en chef, Fiona Godlee, a également lancé la rubrique *Too much medicine*<sup>1</sup>. La médecine dite fondée sur les preuves peut conduire à traiter sans discernement patients répondeurs et non répondeurs [49]. Elle doit désormais évoluer vers une médecine personnalisée, dite de précision, visant à cibler les patients répondeurs à une thérapeutique spécifique.

« La médecine est une grande aventure. . . surtout pour les malades » (Pr Gilbert Aimard, université Claude Bernard, Lyon I)

**Liens d'intérêt :** Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

## Références

1. Streptomycin in tuberculosis trials committee. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis, a medical research council investigation. *Br Med J* 1948 ; 4582 : 769-82.
2. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960 ; 1 : 1309-12.
3. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995 ; 2 : 227-9.
4. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril survival study (CONSENSUS). The CONSENSUS trial study group. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 1429-35.
5. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 293-302.
6. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 685-91.
7. Ennezat PV, Vannesson C, Bouabdallaoui N, Maréchaux S, Asseman P, Lejemtel TH. Imagine how many lives you save: angiotensin-converting enzyme inhibition for atherosclerotic vascular disease in the present era of risk reduction. *Expert Opin Pharmacother* 2011 ; 12 : 883-97.
8. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina : the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002 ; 13 : 3591269-75.
9. Ferrari R, Perindopril, remodeling in elderly with acute myocardial infarction investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and remodeling in elderly with acute myocardial infarction (PREAMI) study. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 : 659-66.
10. Randomised trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994 ; 19 : 3441383-9.
11. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015 ; 18 : 2387-97.
12. Stone GW, Witzenebichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2218-30.
13. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 1303-13.
14. Teerlink JR, Voors AA, Ponikowski P, et al. Serelaxin in addition to standard therapy in acute heart failure: rationale and design of the RELAX-AHF-2 study. *Eur J Heart Fail* 2017 ; 19 : 800-9.
15. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 1791-800.
16. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
17. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013 ; 381 : 1107-15.
18. Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 : CD003012.
19. Swedberg K, Komajda M, Bohm M. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2010 ; 376 : 875-85.
20. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 1393-401.
21. Sacks FM1, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and recurrent events trial investigators. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1001-9.
22. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin versus usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: The IDEAL study. A randomized controlled trial. *JAMA* 2005 ; 294 : 2437-45.
23. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial investigators. *Lancet* 1997 ; 350 : 757-64.
24. Wright JC, Weinstein MC. Gains in life expectancy from medical interventions—standardizing data on outcomes. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 380-6.
25. Kristensen ML, Christensen PM, Hallas J. The effect of statins on average survival in randomised trials, an analysis of end point postponement. *BMJ Open* 2015 ; 5 : e007118.
26. Finegold JA, Shun-Shin MJ, Cole GD, et al. Francis DP distribution of lifespan gain from primary prevention intervention. *Open Heart* 2016 ; 3 : e000343.

<sup>1</sup> <http://www.bmj.com/too-much-medicine>

27. Bassler D, Briel M, Montori VM, *et al.* Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2010; 303 : 1180-7.
28. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, *et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359 : 2195-207.
29. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364 : 685-96.
30. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, *et al.* Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial – lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361 : 1149-58.
31. Pitt B, Segal R, Martinez FA, *et al.* Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the elderly study, ELITE). *Lancet* 1997; 349 : 747-52.
32. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, *et al.* Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan heart failure survival study ELITE II. *Lancet* 2000; 355 : 1582-7.
33. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R, BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372 : 807-16.
34. Lalani GG, Birgersdotter-Green U. Cardiac resynchronisation therapy in patients with chronic heart failure. *Heart* 2015; 101 : 1008-14.
35. Tung R, Zimetbaum P, Josephson ME. A critical appraisal of implantable cardioverter-defibrillator therapy for the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 : 1111-21.
36. Samson R, Ramachandran R, Le Jemtel TH. Systolic heart failure: knowledge gaps, misconceptions and future directions. *Ochsner J* 2014; 14 : 569-75.
37. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, *et al.* Defibrillator implantation in patients with non-ischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016; 375 : 1221-30.
38. Steg PG, James SK, Atar D, *et al.* ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33 : 2569-619.
39. Fox KM, European trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362 : 782-8.
40. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, *et al.* Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 2248-61.
41. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, *et al.* Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372:1231-9
42. Wanner C, Krane V, März W, *et al.*; for the German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-48.
43. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, *et al.* for the AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395-407.
44. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, *et al.* Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024-31.
45. Guerbaai RA, Ennezat PV. Benefit of statin therapy in current smokers: need for stronger evidence? *Arch Cardiovasc Dis* 2016; 109: 370-1.
46. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor Jr. DH, *et al.* Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175 : 691-700.
47. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone evaluation study investigators. *N Engl J Med* 1999; 341 : 709-17.
48. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, *et al.* Rates of hyperkalemia after publication of the randomized Aldactone evaluation study. *N Engl J Med* 2004; 351 : 543-51.
49. Grady D, Redberg FR. Less is more: how less health care can result in better health. *Arch Intern Med* 2010; 170: 349-50.