

## **Edito: Controverses à propos des critères de jugement dans les essais cliniques de prévention cardiovasculaire**

### **Article de A. J. Scheen**

Les essais cliniques contrôlés sont le fondement de la médecine factuelle ou «Evidence-Based-Medicine». En prévention cardiovasculaire, le recours à des critères de jugement cliniques forts doit être privilégié. La plupart des essais récents ont fait appel à des critères de jugement primaires composites. Ceux-ci peuvent inclure des événements cliniques très différents puisqu'il peut s'agir de décès (coronariens, cardiovasculaires, ou totaux), d'événements cliniques majeurs (infarctus non mortels, accidents vasculaires cérébraux), d'accidents moins sévères (angor instable ou non, décompensation cardiaque) ou encore de procédures de revascularisation (coronaire, carotidienne ou périphérique). Il est évident que tous ces événements n'ont pas le même poids clinique (décès vs simple angor, par exemple), ni la même physiopathologie (angor vs insuffisance cardiaque), ni le même déterminisme (infarctus aigu «maladie-dépendant» vs revascularisation programmée «opérateur-dépendant»). Les grandes études cliniques recourent également à des critères de jugement secondaires. Ceux-ci sont soit des composantes individuelles du critère de jugement principal (dont souvent la mortalité cardiovasculaire et/ou la mortalité totale), soit d'autres critères de jugement composites, différant du critère primaire par la suppression ou l'addition de certains types d'événements.

Nous discuterons brièvement les différences dans les indices composites utilisés comme critères de jugement, primaires et secondaires, en basant notre réflexion sur l'analyse de quelques grands essais cliniques de prévention cardiovasculaire rapportés en 2005 (Revue médicale de Liège 2006;61:260-6 ; site web : <http://www.rmlg.ulg.ac.be>).

L'importance du choix du critère combiné principal apparaît évidente si l'on met en parallèle les résultats de deux études récentes comparant directement deux traitements par statine d'intensité différente, à savoir TNT (atorvastatine 80 mg vs atorvastatine 10 mg) et IDEAL (atorvastatine 80 mg vs simvastatine 20-40 mg). Ainsi, le critère primaire pris en compte dans IDEAL (critère strictement coronarien, combinant les décès coronariens, les infarctus non mortels, les arrêts cardiaques avec ressuscitation) ne montre pas de différence significative entre les deux bras thérapeutiques. Par contre, si IDEAL avait utilisé le même critère combiné principal que TNT (à savoir les mêmes événements coronariens plus les accidents vasculaires cérébraux), la différence entre les deux groupes aurait été nettement significative mais, en l'occurrence, cet indice composite n'a été utilisé que comme critère d'évaluation secondaire.

Dans IDEAL, comme dans deux études récentes réalisées chez des patients diabétiques de type 2, FIELD (fénofibrate vs placebo) et PROactive (pioglitazone vs placebo), le critère de jugement primaire n'atteint pas la signification statistique alors que le critère de jugement secondaire (étendu dans FIELD, restreint dans PROactive, par comparaison au critère primaire) montre une différence

significative. Dans le plan d'analyse statistique, le critère primaire prévaut toujours sur le critère secondaire, fût-il «secondaire principal» comme défini par PROactive. Cette problématique a donné lieu à de vives controverses, les uns considérant ces études comme «négatives» (se limitant strictement à l'analyse du critère de jugement primaire), les autres considérant ces études comme «positives» au vu de l'analyse d'un critère secondaire qu'ils jugent tout à fait pertinent d'un point de vue clinique.

L'indice composite utilisé comme critère de jugement est donc capital. Le choix est d'autant plus difficile qu'il doit être fait a priori au moment de la conception de l'étude, c'est-à-dire souvent cinq à huit années avant le moment où les résultats de l'étude seront publiés. Dans l'intervalle, l'environnement scientifique et médical peut avoir changé. Ceci peut conduire à des modifications de critère de jugement en cours d'étude, comme dans l'étude FIELD (indice combinant événements mortels et non mortels à la place de la mortalité cardiovasculaire) ou encore dans l'étude PROactive (introduction d'un critère de jugement secondaire principal, limité aux événements majeurs utilisés dans d'autres grandes études de prévention cardiovasculaire et cité ci-dessus pour l'étude TNT et excluant les procédures de revascularisation «opérateur-dépendantes»). Dans les deux cas, le nouveau critère s'est révélé plus avantageux pour le traitement actif que le critère choisi initialement, ce qui a soulevé controverse et parfois même suspicion, même si les modifications des critères ont été opérées avant l'ouverture du code de randomisation.

En conclusion, l'analyse de la littérature récente dans le domaine de la prévention cardiovasculaire démontre, à suffisance, la disparité des critères utilisés entre les études, met en évidence des discordances dans les résultats entre les critères d'évaluation primaires et secondaires et révèle même, dans certains cas, des modifications des critères de jugement principaux en cours d'étude. Au vu de ce tableau particulièrement hétérogène, il est bien difficile de dire quel est le meilleur indice composite pour juger de l'efficacité d'une stratégie de prévention cardiovasculaire et il serait sans doute souhaitable d'essayer de rationaliser, si possible en les hiérarchisant, les critères de jugement à utiliser dans ce type d'étude.

Auteur(s) : A. J. Scheen

Contact de(s) l'auteur(s) : André J. Scheen Chef de service Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques Département de médecine interne CHU Sart Tilman, Liège, Belgique