

## Fiabilité limitée des résultats sur des critères intermédiaires

Un critère de jugement intermédiaire (ou de substitution) est un paramètre destiné à servir de substitut à un critère de survenue d'un événement clinique ; il est supposé prédire un bénéfice (ou une nuisance) clinique sur base de preuves épidémiologiques, thérapeutiques, physiopathologiques ou scientifiques. Les exemples sont cependant nombreux d'un effet favorable d'un traitement observé au niveau d'un critère intermédiaire mais de l'absence d'effet ou même d'un effet négatif de ce traitement sur un critère de survenue d'événement(s) clinique(s) lié à ce critère intermédiaire. Ce critère intermédiaire peut avoir différents types de liens avec le critère clinique : facteur causal, indicateur subclinique ou facteur corrélé<sup>1</sup>.

### Facteur causal

Dans l'étude HERS<sup>2</sup>, l'administration d'une substitution hormonale estroprogestative en prévention cardiovasculaire secondaire versus placebo a, sur 3 ans, diminué en moyenne le LDL-cholestérol de 11%, augmenté en moyenne le HDL-cholestérol de 10% ... mais sans différence significative pour le critère primaire composite, survenue d'un infarctus myocardique non fatal ou d'un décès coronarien... avec davantage d'événements thromboemboliques veineux et de pathologies vésiculaires. Dans l'étude ILLUMINATE<sup>3</sup>, l'administration de torcetrapib plus atorvastatine versus atorvastatine seule chez des patients à haut risque cardiovasculaire diminue davantage le LDL-cholestérol, augmente fortement le HDL-cholestérol, mais augmente aussi la survenue des événements cardiovasculaires (HR de 1,25 avec IC à 95% de 1,09 à 1,44) et la mortalité globale (HR de 1,58 avec IC à 95% de 1,14 à 2,19).

Un taux trop élevé de LDL-cholestérol ou un rapport trop élevé LDL-C/HDL-C est un risque épidémiologiquement vérifié de survenue d'une pathologie cardiovasculaire. Une intervention médicamenteuse faisant diminuer ce taux ou ce rapport doit encore prouver qu'elle a un effet favorable sur les événements cliniques liés à ce facteur de risque (parmi d'autres).

### Indicateur subclinique

Le PROG-IMT Study Group<sup>4</sup> a réalisé une méta-analyse sur données individuelles de patients inclus dans des études d'observation de l'évolution du rapport entre intima et media carotidiennes (au moins 2 échographies espacées en médiane de 4 ans, sur 7 ans en moyenne) en lien avec la survenue d'infarctus du myocarde, d'AVC, ou de critère cardiovasculaire composite. Les auteurs estiment qu'aucune conclusion ne peut être tirée quant à l'intérêt d'utiliser la progression du rapport intima-media comme critère intermédiaire.

Le rapport intima-media est un biomarqueur échographique non invasif d'une athérosclérose débutante. Un lien

a été établi entre ce critère et un risque de survenue d'événements cardiovasculaires dans la population générale, indépendamment de la présence ou non d'autres facteurs de risque majeurs<sup>5</sup>. Cette méta-analyse montre cependant une absence d'association entre la progression de ce rapport intima-media et le risque cardiovasculaire d'une population générale, ce qui pose aussi question quant à la fiabilité de ce critère comme critère de jugement (intermédiaire) de l'efficacité d'une intervention thérapeutique.

### Facteur corrélé

Dans l'importante étude ACCORD<sup>6</sup> chez des patients présentant un diabète de type 2, l'efficacité d'un traitement intensif (HbA1c cible < 6,0%) est évaluée versus traitement classique (HbA1c cible de 7,0 à 7,9%). Le traitement intensif diminue la survenue d'une albuminurie (micro ou macro) mais ne diminue pas l'incidence d'insuffisance rénale terminale, tout en augmentant le risque de décès global et cardiovasculaire, la prise de poids et le risque d'hypoglycémie sévère.

Une macroalbuminurie est identifiée comme facteur de risque de survenue d'une insuffisance rénale et d'une pathologie cardiovasculaire. Dans l'étude ACCORD, ici résumée, malgré l'efficacité d'un traitement intensif versus classique en termes de réduction significative d'une survenue d'une albuminurie (critère intermédiaire), aucune réduction significative de l'incidence d'insuffisance rénale terminale (critère clinique fort, lié à une macroalbuminurie) n'est observée.

Une méta-analyse récemment publiée<sup>7</sup> confirme les résultats de l'étude ACCORD : un contrôle intensif de la glycémie réduit le risque de micro- et de macroalbuminurie sans preuve d'une réduction de critères cliniques rénaux significatifs tels que le doublement de la créatininémie, l'insuffisance rénale terminale, le décès par insuffisance rénale.

### Conclusion

Si une variable clinique (chiffre de pression artérielle, cholestérolémie, taux d'HbA1c) est épidémiologiquement identifiée comme liée à la survenue d'événements cliniques, il n'est pour autant pas correct de considérer, sans les éléments de preuves apportés par les résultats concordants de plusieurs études pour la survenue de ces événements cliniques, qu'un traitement modifiant favorablement ce critère intermédiaire va nécessairement être favorable en termes d'une moindre incidence des événements cliniques considérés. Intermédiaire reste synonyme d'hypothèse à vérifier, en termes de survenue d'événements cliniques.

Références voir site web