

Analyse post-hoc du programme CHARM

Heart failure with mid ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire EF spectrum.

II Contexte et hypothèse

En 2012, les recommandations de l'ESC décrivaient les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque à FEVG modérément altérée (heart failure with mid-range ejection fraction - HFmrEF- FEVG entre 40 et 50 %) comme étant dans une zone grise, avec un pronostic mal connu et des traitements sans niveau de preuve élevé. Ainsi en 2016, l'ESC en a fait une entité à part-entière d'une nouvelle classification (*Tableau 1*), dans l'optique de stimuler la recherche sur les caractéristiques physiopathologiques et les options thérapeutiques de ces patients.

Tableau 1 : Définition de l'insuffisance cardiaque avec FEVG préservée (HFpEF), FEVG modérément altérée (HFmrEF) et réduite (HFReEF) selon les recommandations ESC 2016.

HFReEF	HFmrEF	HFpEF
Symptômes	Symptômes	Symptômes
FEVG < 40 %	FEVG 40 – 49%	FEVG ≥ 50 %
	1) Elévation du BNP 2) Un des critères suivant : - anomalie structurelle du cœur - dysfonction diastolique	1) Elévation du BNP 2) Un des critères suivant : - anomalie structurelle du cœur - dysfonction diastolique

En 2003, le programme CHARM étudiait le candesartan chez les patients insuffisants cardiaques. Alors que CHARM avait montré un bénéfice du candesartan sur la mortalité chez les patients avec une FEVG < 40 %, CHARM-Preserved n'en montrait pas chez les patients avec une FEVG préservée. L'objectif de cette étude post-hoc est d'étudier l'effet du candesartan chez les patients ayant une insuffisance cardiaque chronique avec altération modérée de la FEVG (HFmrEF), et de comparer avec les autres classes décrites par l'ESC 2016.

II Critères d'inclusion

L'analyse concerne les patients (n=7598) du programme CHARM dont les résultats ont été publiés dans le Lancet en 2003.

Cette étude incluait :

- ✓ les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque chronique avec NYHA III ou IV depuis au moins 4 semaines et stabilisés ;
- ✓ les patients avec une insuffisance cardiaque chronique et une FEVG ≤ 40 % (CHARM-Alternative et CHARM-Added) ;
- ✓ les patients avec une insuffisance cardiaque et une FEVG > 40 % (CHARM-Preserved).

Les patients porteurs d'une insuffisance rénale sévère, les patients instables ou avec une espérance de vie inférieure à 2 ans étaient exclus.

II Plan d'étude et traitements étudiés

Le programme CHARM est une étude thérapeutique randomisée en double aveugle, contrôlée, qui compare le candesartan avec un placebo chez les patients ayant une insuffisance cardiaque chronique, avec une FEVG altérée ou préservée.

Les 7598 patients étaient répartis en 2 groupes parallèles : un groupe traité par candesartan 32 mg en une prise par jour et un groupe placebo.

Dans cette analyse post hoc, les auteurs ont analysé les patients en fonction de leur stade selon la nouvelle classification ESC de 2016 et l'impact du candesartan dans chaque groupe.

II Critères de jugement

- Critère principal : survie sans décès cardiovasculaire ou survie sans hospitalisation pour insuffisance cardiaque, pour un suivi minimum de 2 ans.
- Critères secondaires principaux : hospitalisation récurrente pour décompensation cardiaque et association entre la FEVG et les événements (quel que soit le traitement)

II Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

Cette analyse post-hoc du programme CHARM réunit 3 études dont les puissances respectives avaient été calculées en fonction de l'incidence supposée du critère de jugement survie sans décès cardiovasculaire.

Les auteurs ont estimé qu'il y aurait un taux de

mortalité annuel de 8 % dans le groupe placebo, ce qui donnait à l'étude une puissance de 85 % pour montrer une réduction de 14 % de la mortalité à un niveau significatif ($p < 0.05$ avec un test de logrank). L'analyse a été faite en intention de traiter.

Pour l'analyse post-hoc, l'effet du candesartan selon le groupe FEVG a été analysé avec une régression de Cox pour le premier évènement, par une régression négative binomiale pour les hospitalisations récurrentes.

II Population

Entre 1999 et 2001, 7598 patients ont été randomisés dans 26 pays et 618 centres. Le groupe candesartan a réuni $n=3803$ patients, et le groupe placebo $n=3795$ patients. Le suivi moyen a été de 37 mois.

Les deux groupes ont des caractéristiques démographiques similaires, des étiologies d'insuffisance cardiaque et un traitement comparable avant la randomisation.

La répartition des patients en fonction de la classe d'insuffisance cardiaque est indiquée dans le [tableau 2](#).

Tableau 2 : Caractéristiques des patients en fonction de leur classe d'insuffisance cardiaque selon l'ESC 2016

	HFrEF, FEVG < 40 % n=4323 (57%)	HFmrEF, FEVG 40 – 49 % n=1322 (17%)	HFpEF, FEVG ≥ 50 % n=1953 (26%)	P
Age moyen (années)	65 +/- 11	65 +/- 11	65 +/- 11	0.001
Femmes (%)	26 %	30 %	46 %	<0.001
Pression Artérielle (mmHg)	126 (112-140)	130 (120-145)	140 (124 – 150)	<0.001
Cardiopathie ischémique	65 %	67 %	50 %	<0.001
Fibrillation atriale	26 %	26 %	31 %	<0.001

II Résultats

• Critère de jugement principal

Le candesartan a permis une réduction de la mortalité cardiovasculaire et une augmentation de la survie sans hospitalisation chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque au stade HFrEF (HR = 0.82, CI 0.75- 0.91, $p < 0.001$) et HFmrEF (HR = 0.76, CI 0.61 – 0.96, $p = 0.02$).

Le candesartan n'a pas apporté de bénéfice significatif pour les patients atteints d'une insuffisance cardiaque à FEVG préservée (HR = 0.95, CI 0.79-1.14, $p = 0.54$).

• Critères secondaires

Le candesartan a diminué le taux d'hospitalisation récurrente, quelle que soit la classe d'insuffisance cardiaque.

• Mortalité totale

Au cours du programme CHARM, 886 (23%) sont décédés dans le groupe candesartan contre 945 (25%) patients dans le groupe placebo (HR ajusté = 0.90 CI 0.82-0.99, $p = 0.032$). Le taux respectif de décès annuel était de 8.1 % contre 8.8%.

La mortalité cardiovasculaire à l'issue du suivi est moins élevée dans le groupe candesartan, avec 18 % contre 20 % dans le groupe placebo (HR ajusté = 0.87, 0.78-0.96, $p = 0.006$), avec un bénéfice marqué surtout la première année.

• Analyses de sous-groupes

Les patients avec une HFrEF et HFmrEF ont une incidence du critère de jugement principal plus élevée que les patients avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

II Conclusion

Cette analyse post-hoc de l'étude CHARM nous montre que les patients insuffisants cardiaques avec une FEVG modérément altérée (HFmrEF, entre 40 et 50 %, nouvelle classe issue des recommandations ESC 2016), ont des caractéristiques similaires à celles des patients avec une FEVG réduite (HFrEF, <40%), bien que leur pronostic soit meilleur. Ces 2 groupes de patients ont tiré un bénéfice similaire du traitement par candesartan par rapport au placebo, avec une réduction des décès cardiovasculaires et de la survie sans hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Bien qu'il s'agisse d'une analyse post-hoc d'une cohorte réunie au début des années 2000, avec les réserves que cela entraîne, ces résultats semblent solides et cohérents avec les données de la littérature. Il conviendra de continuer à étudier les spécificités et les options thérapeutiques pour cette nouvelle classe d'insuffisants cardiaques, à l'ère des traitements plus récents.

Michel Zeitouni - Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

JUIN / JUILLET 2017