



F. DIEVART
Clinique Villette, PARIS.

Les grands essais à l'ACC 2009 : vue d'ensemble

Conséquence de la crise de l'industrie pharmaceutique, la fréquentation des sessions scientifiques de l'*American College of Cardiology* (ACC) a beaucoup diminué en 2009 comme tous les participants ont pu le constater dans les salles de conférence et comme cela a été annoncé par le président du congrès lui-même. Il en sera probablement de même pour la plupart des autres grands congrès de cardiologie. Comment feront les organisateurs pour enrayer le phénomène ? Nul ne peut le dire aujourd'hui, mais des stratégies commencent à voir le jour.

L'organisation des sessions 2009 de l'ACC fait-elle partie d'une de ces stratégies ? Le congrès s'est en effet organisé autour de 3 types de sessions dont on peut penser qu'elles s'inscrivent dans une stratégie visant à maintenir une audience élevée :

- Les nouveautés constituant l'actualité – même si elles n'étaient pas toujours d'une haute pertinence – ont été traitées dans 6 sessions dites des "Grands essais cliniques", ce qui représente un chiffre rarement atteint dans un congrès de 3 jours. La grande salle (Hall A 2) dans laquelle étaient présentées ces sessions n'a d'ailleurs été à peu près pleine qu'à deux reprises, pour la présentation d'ACTIVE A et celle des études sur la rosuvastatine. Le reste du temps, le taux de remplissage était plutôt de l'ordre de 20 % à 30 %, témoignant des limites de la démarche choisie.
- L'actualité moins emblématique a surtout été présentée sous forme de posters – ce qui peut être vu comme une possibilité d'accepter un grand nombre de travaux divers et de renforcer l'audience scientifique du congrès – et le nombre d'éléments nouveaux ayant fait l'objet de communications orales a été relativement réduit.
- Enfin, et probablement afin de garder ce qui fait la substance de ce congrès pour nos confrères américains venus chercher des points de Formation Médicale Continue (FMC),

les présentations orales ont surtout été utilisées pour des mises au point.

Les études présentées dans les 6 sessions d'essais cliniques reposaient sur des méthodologies diverses avec, pour le cardiologue praticien, des niveaux de pertinence très disparates. De fait, peu d'entre elles auront des retombées pratiques rapides.

Le mode de présentation choisi ici pour rendre compte de ces essais conjuguera à la fois leur degré de pertinence et le type de méthode.

■ ETUDES QUI AURONT DES RETOMBÉES PRATIQUES DIRECTES

Les présentations de ce type ont été peu nombreuses, on citera néanmoins :

- L'étude **ACTIVE A** qui a démontré que l'ajout de clopidogrel à l'aspirine *versus* aspirine seule permet de diminuer le risque de complications thrombo-emboliques chez des patients ayant une fibrillation auriculaire, et l'étude **AURORA** qui n'a pas mis en évidence de bénéfice d'une statine chez des patients à très haut risque cardiovasculaire – les insuffisants rénaux hémodialysés – malgré une diminution significative du LDL-cholestérol et de la hsCRP. Ces deux études seront rapportées plus en détail dans un second article de cette revue.
- L'étude **STICH** qui a montré que la résection des zones ventriculaires gauches infarctées et/ou anévrysmales et une reconstruction ventriculaire gauche par patch lors d'une chirurgie de pontage coronaire ne modifient pas le pronostic des coronariens pontés. Ce résultat va probablement mettre un terme à cette pratique qui n'était donc pas validée (*voir encadré*).

L'étude STICH

L'étude STICH (*Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure*) a eu comme objectif d'évaluer si une modification chirurgicale de la géométrie du ventricule gauche avec diminution de ses volumes peut améliorer le pronostic de l'insuffisance cardiaque ischémique.

Les investigateurs de l'étude STICH ont enrôlé entre septembre 2002 et janvier 2006, puis suivi pendant 48 mois en moyenne, 1 000 patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 35 % et une maladie coronaire justifiant d'une chirurgie de pontage coronaire.

Ces patients ont été randomisés pour avoir, en sus d'un traitement médical optimal, soit une chirurgie de pontage coronaire, soit une chirurgie de pontage coronaire associée à une reconstruction ventriculaire gauche consistant à inciser les zones akinétiques et/ou anévrysmales et à reconstruire une géométrie ventriculaire gauche adaptée au moyen d'un patch.

Le critère primaire de l'étude était la somme des décès et des hospitalisations de cause cardiaque, et son incidence n'a pas été significativement différente entre les deux groupes comparés à l'issue de l'étude (risque relatif : 0,99, $p = 0,90$). Il en a été de même concernant l'amélioration des signes d'angor ou d'insuffisance cardiaque et l'évolution de la qualité de vie. Le seul paramètre significativement modifié a été le volume ventriculaire gauche qui a diminué chez les patients ayant eu une chirurgie de reconstruction ventriculaire.

■ ETUDES MODIFIANT LA REFLEXION ET JUSTIFIANT D'ÊTRE CONFIRMÉES

Certaines études ont apporté de nouveaux éléments dans un champ de réflexion ou de pratique déjà établi, mais elles ne permettent encore que de poser de nouvelles questions, de soulever de nouvelles hypothèses qui devront et seront probablement évaluées dans des essais cliniques de puissance suffisante. Il en a été ainsi des résultats de l'étude OMEGA et de ce qui est dénommé l'étude REVERSE 2 ans.

1. – L'étude OMEGA

L'étude OMEGA a évalué, en double aveugle contre placebo, les effets à 1 an d'une supplémentation en acides gras oméga 3 (1 g/j comprenant 460 mg d'acide eicosapentaénoïque et 380 mg d'acide docosahexaénoïque) sur la prévention du risque de mort subite chez des patients ayant eu un infarctus aigu du myocarde. Les principaux critères

secondaires évalués ont été la mortalité totale, les récurrences d'infarctus du myocarde, les AVC, les événements rythmiques et les revascularisations.

L'essai a été conduit entre octobre 2003 et juin 2007, en Allemagne (dans 104 centres), et 3 851 patients ont été inclus entre le 3^e et le 14^e jour suivant un infarctus du myocarde avec ou sans onde Q. À l'inclusion, ces patients avaient en moyenne 64 ans, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 45 % pour 24,1 % d'entre eux, 77 % avaient eu une angioplastie coronaire, 94 % recevaient des bêtabloquants, 83 % des IEC et 94 % des statines.

Cette étude n'a pas permis de démontrer qu'il existe une différence entre les groupes en ce qui concerne les événements du critère primaire ($p = 0,84$, avec une incidence des morts subites de 1,5 % dans chaque groupe) et de tous les événements évalués comme critères secondaires (*tableau I*). Les analyses en sous-groupes n'ont pas montré de différences significatives

	Incidence moyenne	Groupe oméga 3	Groupe placebo	Valeur de p
Morts subites (critère primaire)	1,5 %	1,5 %	1,5 %	0,84
Décès totaux	4,2 %	4,6 %	3,7 %	0,18
Récidive d'infarctus	4,3 %	4,5 %	4,1 %	0,63
AVC	1,1 %	1,4 %	0,7 %	0,07
Les trois événements précédents	9,6 %	10,4 %	8,8 %	0,10
Revascularisations	28,4 %	27,7 %	29,1 %	0,36
Réhospitalisations	48,1 %	48,9 %	47,2 %	0,34
Événements rythmiques				
Tous événements	0,9 %	1,1 %	0,7 %	0,22
Arrêts cardiaques ressuscités ou choc de DAI	0,6 %	0,6 %	0,6 %	0,98
TV/FV réduite par choc de DAI	0,3 %	0,5 %	0,1 %	0,07

Tableau I : Résultats à 1 an de l'étude OMEGA (3 851 patients).

concernant l'incidence de la mort subite sous traitement ou sous placebo que les patients aient ou non une FEVG inférieure à 35 %, un diabète ou qu'ils aient été ou non revascularisés.

Ainsi, si l'effet bénéfique d'une supplémentation en acides gras oméga 3 dans le post-infarctus du myocarde a pu être attribué à une réduction du risque de mort subite, une étude conduite spécifiquement pour évaluer cet effet ne permet pas de le démontrer. L'effet bénéfique des oméga 3 dans le post-infarctus a été mis en évidence dans un essai paru en 1999, l'étude GISSI-Prevenzione, conduite en ouvert chez 11 323 patients suivis en moyenne 3,5 ans. Cette étude a mis en évidence une réduction significative de l'incidence des décès, des infarctus du myocarde non fatals et des AVC non fatals (risque relatif 0,85 ; IC 95 % : 0,74-0,98). Le risque d'infarctus non fatals n'a pas été significativement réduit, mais il y a eu une diminution significative de la mortalité totale de 21 % (IC 95 % : 7 à 34 %) induite, pour une grande partie, par une réduction significative des morts subites (111 morts subites dans le groupe traité [2,0 %] et 154 [2,7 %] dans le groupe contrôle ; risque relatif : 0,55 ; IC 95 % : 0,39-0,77).

Le résultat de l'étude OMEGA n'est donc pas concordant avec celui de l'étude GISSI-Prevenzione et plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette discordance.

- La première est que les acides gras oméga 3 n'exercent pas d'effet préventif sur la mort subite dans le post-infarctus du myocarde. Le résultat discordant serait donc expliqué par la différence de méthode entre les deux études : l'une, conduite en ouvert, peut exposer à un biais donc à un résultat erroné, alors que l'autre, réalisée en double aveugle, serait plus fiable ; l'effet de prévention de la mort subite ne serait donc pas réel. Cette hypothèse est soutenue par trois essais ayant enrôlé un total de 1 148 patients ayant eu un défibrillateur automatique implantable (DAI) et qui n'ont pas montré qu'une supplémentation en oméga 3 pouvait prévenir la survenue d'une tachycardie ventriculaire, d'une fibrillation ventriculaire, d'un choc du DAI, y compris chez les patients ayant une maladie coronaire (méta-analyse parue en 2009 de ces trois essais). Enfin, dans l'étude GISSI HF, publiée en 2008 et menée chez 7 046 insuffisants cardiaques, il n'y a pas eu au terme d'un suivi médian de 3,9 ans de réduction du risque de mort subite (soit 307 morts subites [8,8 %], dans le groupe oméga 3 et 325 dans le groupe contrôle [9,3 %] ; risque relatif 0,93 ; IC 95 % : 0,79-1,08).

- La seconde hypothèse est que l'effet préventif de la mort subite serait réel, mais, là encore, la discordance entre les résul-

tats de ces deux études est expliquée par un problème de méthodologie. Ainsi, il peut être envisagé que l'étude OMEGA a manqué soit de puissance avec moins de 60 morts subites enregistrées contre 265 dans l'étude GISSI-Prevenzione, soit de durée avec respectivement 12 mois de suivi contre 42. Concernant ce dernier élément, l'étude GISSI-Prevenzione avait comptabilisé plus de morts subites au terme de la première année de suivi que l'étude OMEGA, et, dès cette première année, il y avait eu une diminution significative des morts subites, avec à 1 an une incidence des morts subites dans le groupe contrôle de 1,4 % (78 événements) et de 1,0 % dans le groupe oméga 3 (59 événements ; risque relatif : 0,53 ; IC 95 % : 0,32-0,88 ; in *Circulation*, 2002 ; 105 : 1 897-903). Il est à remarquer que l'incidence des morts subites à 1 an dans l'étude GISSI-Prevenzione (1,4 %) est de même ampleur que celle enregistrée dans l'étude OMEGA (1,5 %) ; mais la population étant plus importante, le nombre d'événements l'est aussi.

Le débat n'est donc pas clos, cela d'autant qu'en janvier 2009 sont parues deux méta-analyses ayant évalué l'effet des oméga 3 et donc les résultats sont contradictoires. L'une indiquait que les oméga 3 peuvent réduire le risque de mort subite chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde, mais peuvent l'augmenter chez ceux ayant un angor stable (*Annals of Medicine*, 2009 ; 16 : 301-10), l'autre que les oméga 3 réduisent les décès de cause cardiovasculaire, mais pas les morts subites (*BMJ*, 2009 ; 338 : a2931).

En pratique, l'étude OMEGA apporte de nouveaux arguments au débat et à la réflexion sur la possibilité de prévenir la mort subite dans le post-infarctus du myocarde, ce qui justifie la poursuite des essais en cours qui permettront de mieux apprécier l'effet réel des oméga 3 en prévention cardiovasculaire.

2. – L'étude REVERSE 2 ans

L'étude REVERSE (*REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction*) est une étude importante dans son principe puisque son objectif était d'évaluer si le bénéfice de la resynchronisation cardiaque pouvait être étendu aux patients peu ou asymptomatiques, ayant par ailleurs une dysfonction ventriculaire gauche. Cette étude tente de prolonger les résultats de l'étude CARE HF qui avait montré que la resynchronisation cardiaque réduisait la mortalité totale de patients ayant une insuffisance cardiaque systolique symptomatique, c'est-à-dire de stade NYHA III ou IV et une FEVG inférieure ou égale à 35 %, un diamètre télédiastolique du ventricule gauche supérieur à 55 mm, une durée de QRS supérieure à 150 ms ou supérieure

à 120 ms mais avec deux critères échocardiographiques en faveur d'un asynchronisme.

Les patients inclus dans REVERSE devaient avoir une durée du QRS supérieure à 120 ms, une FEVG inférieure à 40 % et un diamètre télédiastolique du ventricule gauche supérieur à 55 mm. L'étude a été conduite selon les modalités d'un essai thérapeutique contrôlé, en double aveugle, c'est-à-dire que tous les patients inclus ont eu une implantation d'un stimulateur multisite, avec ou sans fonction de défibrillation mais, après implantation, les patients étaient randomisés selon un ratio 2:1 pour être en mode de stimulation activé ou inactivé.

Cette étude, initiée par J.C. Daubert, n'a pu être conduite strictement comme il le souhaitait, à la demande des instances nord-américaines. J.C. Daubert avait conscience que, pour mettre en évidence un bénéfice de la technique chez ce type de patient asymptomatique, le suivi devait être prolongé d'au moins 2 ans, mais il en a été décidé autrement et le suivi de l'ensemble des 610 patients inclus n'a été que de 1 an. Dans cette partie "principale" de l'étude, présentée en mars 2008 à l'ACC, il n'a pas été mis en évidence de bénéfice de la technique évaluée en termes d'atteinte des éléments du critère primaire associant des paramètres de morbi-mortalité et de statut fonctionnel. Toutefois, il a été mis en évidence une diminution très significative ($p < 0,0001$) du volume télésystolique du ventricule gauche, élément indiquant un effet positif de la resynchronisation sur le remodelage ventriculaire gauche.

Sous la conduite de J.C. Daubert, il a été possible de continuer la branche européenne de l'étude chez 262 patients, avec un suivi de 2 ans. Ce sont les résultats de cette partie de l'étude – dénommée par simplification "REVERSE 2 ans" – qui ont été présentés à l'ACC 2009.

L'analyse des résultats principaux a montré que la resynchronisation des patients peu ou pas symptomatiques ayant des critères électriques de désynchronisation permet d'améliorer le pronostic fonctionnel à 2 ans, tout en continuant à avoir un effet favorable sur le remodelage ventriculaire gauche. Ainsi, 81 % des patients ayant eu leur stimulateur activé ont eu un statut clinique amélioré ou inchangé comparativement aux 66 % des patients du groupe dont le stimulateur était inactivé, avec un taux de 54 % d'amélioration dans le premier groupe contre 29 % dans le second.

Ces résultats sont donc conformes aux hypothèses évaluées, ils indiquent qu'il doit être possible d'étendre le bénéfice de la resynchronisation multisite aux insuffisants cardiaques en rythme sinusal et ayant une durée élargie du complexe QRS,

mais ils ne peuvent constituer une preuve suffisante de ce bénéfice. Ils justifient donc d'être confirmés par une étude spécifique de puissance et durée suffisantes avant d'étendre les indications à ces patients.

■ ANALYSE COMPLÉMENTAIRE D'ESSAIS PRESENTES OU PUBLIES

Trois présentations peuvent être listées dans cette catégorie.

- La première concerne la mise en évidence d'une diminution du risque de phlébite et d'embolie pulmonaire avec la rosuvastatine comparativement à un placebo. Il s'agit de l'analyse d'un critère secondaire de l'étude **JUPITER** qui a fait l'objet en parallèle d'une publication dans le *New England Journal of Medicine*, car c'est la première fois qu'un tel effet est mis en évidence. La réduction du risque d'événements thrombo-emboliques veineux a été de 43 %.

Cette constatation sera-t-elle confirmée dans un essai prospectif spécifiquement conduit pour évaluer un tel effet ? Il est difficile d'en juger, mais il est probable qu'un essai de prévention primaire des phlébites et/ou embolies pulmonaires ne sera pas entrepris. En effet, sur les 17 802 patients enrôlés dans l'étude JUPITER, le nombre de patients ayant eu un événement veineux thrombo-embolique a été de 94 en 1,9 an, avec une incidence de 0,32 % par an dans le groupe placebo, et sans différence d'incidence notable entre les patients ayant un facteur favorisant (cancer, traumatisme, hospitalisation...) et ceux n'en ayant pas (soit des incidences respectives de 0,17 % et de 0,16 %). Les deux groupes semblant le plus diverger en termes d'incidence d'événements veineux thrombo-emboliques sont ceux ayant une hsCRP inférieure à 5 mg/L pour lesquels l'incidence a été de 0,27 % et ceux ayant une hsCRP au moins égale à 5 mg/L pour lesquels elle a été de 0,39 %. Le bénéfice relatif du traitement par la rosuvastatine était par ailleurs de même ampleur dans ces deux groupes.

En pratique, si cette étude constitue une première, sa seule retombée pratique pour le médecin est qu'il peut espérer, mais non être certain, qu'un traitement par une statine chez un patient ayant une hsCRP supérieure à 2 mg/L puisse diminuer le risque d'événements veineux thrombo-emboliques.

- La deuxième analyse complémentaire présentée provient elle aussi de l'étude JUPITER et concerne l'effet du traitement par la rosuvastatine en fonction de la hsCRP et du LDL. Cette étude sera commentée dans le second article sur les essais cliniques.

● Enfin, la troisième analyse présentée concerne l'étude **HF ACTION**. Rappelons que cette étude, dont les résultats ont été présentés en novembre 2008 lors du congrès de l'American Heart Association, n'avait pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif d'un programme d'exercice physique régulier chez des patients ayant une insuffisance cardiaque. L'analyse présentée lors de l'ACC avait comme objectif de montrer que, chez les patients les plus observants de l'étude et/ou chez ceux ayant atteint les meilleures quantités d'effort, la pratique régulière de l'exercice physique apporte un bénéfice clinique. Les auteurs ont indiqué que les résultats de leur analyse démontrent cette hypothèse. Ainsi, parmi les patients observants, c'est-à-dire ceux qui ont poursuivi le programme d'exercice pendant toute la durée de l'étude, il a été montré qu'une augmentation de la capacité d'effort de 1 MET/heure/semaine est corrélée à une diminution significative du risque d'événements cardiovasculaires de 5 %.

D'après cette analyse, l'exercice physique régulier chez l'insuffisant cardiaque serait une stratégie thérapeutique bénéfique à condition que le patient la pratique régulièrement et améliore initialement sa capacité d'exercice. Cependant, comme l'ont fait remarquer les commentateurs de cette étude, R. Califf et K. Swedberg, le biais d'une telle conclusion est évident et cette analyse ne modifie en rien le résultat négatif de l'étude HF ACTION. En effet, ce sont probablement les patients les moins sévèrement atteints qui peuvent tout à la fois poursuivre le programme d'exercice pendant toute la durée de l'étude et améliorer leur performance et, comme ils sont moins sévèrement atteints, c'est chez eux que le nombre d'événements cardiovasculaires sera le plus faible. Plus encore, K. Swedberg a rappelé que l'observance n'était pas le gage du succès d'un traitement, mais le témoin d'un phénomène particulier associé en lui-même à un meilleur pronostic. Ainsi, par exemple, dans l'étude CHARM il avait été montré que les patients ayant une bonne observance pour le placebo avaient le même pronostic que les compliants au traitement évalué dans cet essai (la bonne observance étant définie par la prise d'au moins 80 % des comprimés prescrits) et un meilleur pronostic que ceux ayant eu une mauvaise observance (voir *Lancet*, 2005 ; 366 : 2005-11).

■ ETUDES EVALUANT L'APPORT D'EXAMENS COMPLEMENTAIRES POUR LE DIAGNOSTIC OU L'APPRECIATION DU PRONOSTIC D'UNE PATHOLOGIE

De nombreuses présentations ont été consacrées à des travaux évaluant l'apport de marqueurs du diagnostic ou du risque en

pathologie cardiovasculaire. L'impression donnée par ces travaux est assez mitigée et laisse penser que la plupart des moyens évalués auront un impact sur la pratique et/ou un avenir limité. En effet, qui sera prêt à payer et/ou à effectuer des examens dont l'apport, s'il est réel, ne modifiera pas fondamentalement les stratégies de prise en charge tout en comportant parfois un risque (comme par exemple un risque d'irradiation) ?

C'est ainsi que peuvent probablement être appréciées les études sur le score calcique coronaire (Heinz Nixdorf Recall Study) et la scintigraphie au MIBG dans l'insuffisance cardiaque (étude ADMIRE-HF). D'autres travaux pourraient avoir une portée pratique et/ou susciter un relatif engouement, probablement parce qu'ils concernent des stratégies emblématiques (prédiction génétique du risque) ou innovantes, comme par exemple de coupler des marqueurs de risque pour mieux augmenter la prédictivité. Malheureusement, la nature des études présentées ne permet pas de juger de l'apport réel de ces stratégies.

1. – L'approche génétique du risque cardiovasculaire et le nucléotide 9p21.3

Ainsi, dans un travail, il a été montré que certains variants génétiques du nucléotide 9p21.3 (le variant rs10757274) étaient associés à une progression plus rapide de l'athérome coronaire et à un risque plus élevé de premier infarctus du myocarde, notamment avant l'âge de 45 ans.

Cette étude a compris deux cohortes et a associé deux méthodes : une étude cas-contrôles de 4000 patients et une étude observationnelle rétrospective de 1508 patients. D'après ce travail, avoir un variant particulier du nucléotide 9p21.3 dans sa forme hétérozygote est associé à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires de 19 % et, dans sa forme homozygote, à une augmentation du risque de 41 %. Cette étude paraît innovante et intéressante et peut, *a priori*, susciter un engouement tant est forte la charge émotionnelle accompagnant le terme "génétique". De fait, plusieurs travaux importants ont déjà été publiés sur ce thème et sur ce variant, et il est utile de relativiser la portée de cette recherche. C'est ce que permet la lecture d'un éditorial publié en janvier 2009 dans les *Annals of Internal Medicine* en accompagnement d'un travail sur l'apport de cette évaluation génétique chez 22 129 femmes blanches. Il nous semble utile de rapporter une partie de cet éditorial : "...Paynter et al. ont évalué la performance prédictive du variant rs10757274 pour les maladies cardiovasculaires (CV) chez 22 129 femmes blanches. Ce gène est ressorti lors de larges séquençages génomiques et son

association avec les maladies cardiovasculaires a été amplement répliquée et de façon concordante dans plusieurs études à partir de nombreuses bases de données. Bien que les auteurs de ces études confirment qu'il y a une association entre ce polymorphisme et l'incidence des maladies cardiovasculaires, après ajustement aux autres facteurs de risque, aucune amélioration de la prédiction du risque n'a été mise en évidence. Ajouter l'information génotypique à la prise en compte des facteurs de risque traditionnels – incluant les antécédents familiaux – reclassifie 2,6 % des femmes dans une catégorie de risque différente, mais 63,4 % de celles-ci ont été incorrectement reclassifiées. Connaître le génotype rs10757274 d'un patient n'aidera pas le clinicien à prendre de meilleures décisions de traitement préventif pour réduire le risque futur de maladie cardiaque. L'effet génétique du rs10757274, comme la plupart des associations découvertes dans l'exploitation du génome, est modéré, conférant un risque relatif de future maladie cardiaque de 1,25 pour les hétérozygotes et de 1,32 pour les homozygotes. De tels effets expliquent typiquement une faible proportion (moins de 1 %) de la variance du risque de la maladie concernée. Aussi, un seul variant ne peut pas porter une importante information prédictive. Cette situation pourrait être améliorée si nous découvriions plusieurs variants ayant un faible effet ou au moins quelques variants ayant un grand effet.”

Le choix par l'ACC d'inclure dans une session de “Grands essais cliniques” une présentation de portée limitée, sur un thème déjà amplement évalué et à plus grande échelle, témoigne probablement de la volonté de montrer que l'approche génétique du risque fait maintenant partie des pistes explorées.

2. – Le couplage de marqueurs

Un autre travail a présenté une approche intéressante qui pourrait, si elle est confirmée par d'autres études concordantes et complémentaires, modifier la pratique. Le principe repose sur la constatation de la cinétique de la troponine lors d'un syndrome coronaire aigu qui justifie, lorsqu'un patient se présente aux urgences pour une douleur thoracique, sans modification de l'électrocardiogramme et sans élévation initiale de la troponine, de le garder 6 heures afin de faire un nouveau dosage de troponine.

Des chercheurs suisses ont donc envisagé qu'en couplant le dosage de deux marqueurs différents, la copeptine et la troponine, ils augmenteraient la sensibilité permettant de détecter précocement la survenue d'un syndrome coronaire aigu, per-

mettant ainsi de ne plus maintenir en surveillance un patient pendant 6 heures en cas de réfutation suffisamment fiable du diagnostic de syndrome coronaire aigu. La copeptine est la portion C-terminale de la provasopressine, dont le dosage reflète la sécrétion de vasopressine. Le travail présenté à l'ACC a montré que le dosage de ces deux marqueurs permet de prédire à 99,4 % que le patient n'est pas en phase évolutive... d'un infarctus du myocarde. Et c'est ce qui a été reproché à ces chercheurs, c'est-à-dire de ne pas avoir fait une étude concernant les syndromes coronaires aigus autres que les infarctus du myocarde pour lesquels la démarche repose essentiellement sur l'analyse de l'électrocardiogramme.

Malgré cette limite, cette étude rend compte d'une tendance actuelle reflétée par de nombreuses publications qui est de coupler plusieurs marqueurs dans les démarches diagnostiques et pronostiques afin d'améliorer les sensibilités et spécificités des prédictions.

■ TRAITEMENTS INTERVENTIONNELS INNOVANTS

C'est le domaine interventionnel qui a paru le plus innovant, tant les médecins ont semblé surpris par l'originalité des démarches proposées, bien que celles-ci soient l'application en partie simplifiée de procédés anciennement étudiés et tombés en désuétude. Deux études ont évalué des techniques interventionnelles pour la prise en charge de l'hypertension artérielle résistante, et l'une de ces techniques, la stimulation vagale continue, a également été évaluée dans l'insuffisance cardiaque. L'effet d'une ombrelle occluant l'auricule gauche dans le but de surseoir au traitement AVK dans la fibrillation auriculaire a également été présenté.

1. – La stimulation vagale continue

La stimulation vagale continue est produite par un appareillage couplé à un stimulateur cardiaque (afin de s'adapter au rythme et à la fréquence cardiaque), permettant par une sonde spécifique apposée chirurgicalement sur le nerf vague au niveau cervical d'induire une stimulation parasympathique (stimulation à 4 mAmp).

Dans l'insuffisance cardiaque, l'étude présentée a évalué la faisabilité et l'efficacité de cette technique à 6 mois chez 32 patients en rythme sinusal, en stade NYHA II à III et dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche était inférieure à 36 %. Les résultats ont montré une tolérance acceptable, mais de nombreux effets secondaires bénins, et notamment des dou-

leurs au site de stimulation chez 6 patients, des toux (6 cas), des dysphonies (5 cas), des nausées (1 cas), des céphalées (1 cas). En termes d'efficacité, il a été mis en évidence une réduction significative de la fréquence cardiaque (passant de 81,9 bpm à 76,0 bpm), une diminution du stade NYHA moyen, une amélioration du score de qualité de vie, une augmentation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (passant de 410 à 471 mètres), une diminution des volumes ventriculaires gauches et une augmentation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (passant de 22,5 à 26,6 %).

Dans l'hypertension artérielle, une technique similaire a été évaluée chez 38 patients ayant une pression artérielle systolique demeurant supérieure à 160 mmHg malgré un traitement par au moins trois antihypertenseurs ($5,1 \pm 2$ en moyenne), dont un diurétique. La PAS, qui était de 183 mmHg en moyenne avant l'implantation, a diminué de 25 mmHg à 12 mois, de 22 mmHg à 24 mois et de 31 mmHg à 36 mois, la PAD a, dans ces délais, respectivement diminué de 15, 15 et 21 mmHg.

2. – La dénervation rénale

La deuxième technique présentée a fait appel à un principe différent, la dénervation rénale par cathéter. Elle consiste à pratiquer une ablation de l'innervation rénale sympathique par radiofréquence à l'aide d'un cathéter amené successivement dans les deux artères rénales par voie fémorale. La première étude conduite chez l'Homme a été rapportée et a inclus 45 patients ayant une pression artérielle en moyenne à $177/101 \pm 20/15$ mmHg sous un traitement comportant au moins trois antihypertenseurs dont un diurétique (4,7 en moyenne). Les résultats ont montré une diminution de la pression artérielle atteignant 14 mmHg pour la PAS et 10 mmHg pour la PAD un mois après la dénervation ($p < 0,001$) et respectivement 27 et 17 mmHg un an après ($p < 0,001$ et $p < 0,02$).

Si, dans l'insuffisance cardiaque, depuis les défibrillateurs automatiques implantables et la resynchronisation, les méthodes interventionnelles sont devenues des stratégies de pratique courante, une telle approche dans l'hypertension artérielle peut paraître surprenante, ce d'autant que la pharmacopée est importante vis-à-vis de ce facteur de risque. Il est donc probable que l'utilisation de ces techniques dans l'hypertension artérielle soit conditionnée d'une part à une sélection stricte des patients pouvant en relever et d'autre part à la démonstration d'un bénéfice clinique réel, notamment en termes de prévention des événements cardiovasculaires induits par l'hypertension artérielle. L'utilisation de la stimulation vagale dans l'insuffisance cardiaque sera probablement

soumise aussi à une évaluation pertinente dont les résultats pourraient être disponibles dans les prochaines années.

3. – L'occlusion auriculaire gauche dans la fibrillation auriculaire : l'étude PROTECT AF

La mise au point d'un système utilisable par cardiologie interventionnelle consistant à arrimer une sorte d'ombrelle expansive (dénommée système WATCHMAN et développé par la société Atritech, Plymouth, MN, USA) dans l'auricule gauche, avec toutefois la nécessité d'une ponction transeptale à partir d'un abord veineux fémoral, a conduit à évaluer l'apport de cette technique dans la prévention des événements emboliques chez des patients ayant une fibrillation auriculaire. Cette étude d'évaluation, dénommée Protect AF (*Embo-lic Protection in Patients with Atrial Fibrillation*), a enrôlé 707 patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire, âgés en moyenne de 72 ans et ayant un score de CHADS2 au moins égal à 1. Parmi ces patients, 463 ont eu une implantation de l'ombrelle et leur traitement par anticoagulant (AVK) a été interrompu ; 244 patients ont constitué le groupe contrôle et ont continué de recevoir des AVK.

Chez les patients ayant eu une ombrelle implantée, il a été possible d'interrompre les AVK chez 87 % à 45 jours et chez 94 % à 24 mois. Les raisons principales de la poursuite du traitement par AVK ont été la mise en évidence d'un flux sanguin dans l'auricule gauche en échocardiographie transœsophagienne (30 cas), une volonté du médecin ou du patient (13 cas) et des causes plus diverses (9 cas).

L'étude a évalué deux critères, l'un d'efficacité, l'autre de sécurité.

Concernant l'efficacité, il a été mis en évidence une réduction de 32 % en valeur relative des AVC ischémiques et hémorragiques et des décès cardiovasculaires dans le groupe de patients ayant reçu l'ombrelle (incidence de 3,4 pour 100 patients-années) par rapport au groupe sous AVK (incidence de 5,0 pour 100 patients-années), résultat significatif en termes de non infériorité de la technique par rapport au traitement par AVK.

Concernant la sécurité, il y a eu deux fois plus de complications imputables à la stratégie thérapeutique (risque relatif : 2,08) dans le groupe ayant reçu l'ombrelle (incidence de 8,7 pour 100 patients-années) que dans le groupe sous AVK (incidence de 4,2 pour 100 patients-années). La plupart des complications ont été consécutives à l'implantation de l'ombrelle (épanchements péricardiques, AVC ischémiques

notamment par embolie gazeuse, événements hémorragiques pendant la période sous AVK) et leur incidence a diminué au fur et à mesure qu'augmentait le nombre d'implantations par centre, témoignant d'une courbe d'apprentissage. Une fois l'ombrelle implantée et le traitement AVK arrêté, le taux de complications imputables à la stratégie thérapeutique a été moindre de 60 % dans le groupe avec ombrelle (incidence de 1,7 pour 100 patients-années) que dans le groupe sous AVK (incidence de 4,2 pour 100 patients-années).

A une époque où de nombreux et nouveaux antithrombotiques vont être disponibles, dont certains vont être évalués dans la prévention des événements thrombo-emboliques chez des patients ayant une fibrillation auriculaire, cette étude montre qu'il pourrait être possible grâce à une technique interventionnelle de surseoir au traitement antithrombotique. Cette méthode pourrait, à première vue, prévenir les événements emboliques imputables à la fibrillation auriculaire et le risque hémorragique imputable aux anticoagulants.

Cependant, quelques limites importantes sont à prendre en compte :

- La première est en rapport avec les complications perprocédures qui sont relativement nombreuses et potentiellement graves. Une amélioration de la technique et une meilleure expérience des opérateurs pourraient réduire ces complications. Enfin, ce dispositif ne devrait être utilisé que par des médecins qualifiés et entraînés.
- La seconde est que le bénéfice de la technique semble surtout s'exprimer par une réduction des AVC hémorragiques, pour partie imputables dans le groupe contrôle au traitement par AVK, alors que le nombre d'AVC ischémiques n'est pas réduit, voire même est augmenté (incidence de 3,2 pour 600 patients-années, dans le groupe implanté et de 1,8 dans le groupe contrôle). La technique apparaît donc non inférieure, non pas parce qu'elle limite le risque d'accident ischémique (ce qui lui est demandé), mais parce qu'elle réduit le risque d'accidents hémorragiques, ce critère ayant été inclus dans les critères d'efficacité. Elle est donc une alternative possible au traitement par AVK et il serait nécessaire de disposer d'études plus amples et plus prolongées pour juger de sa réelle efficacité à prévenir les accidents ischémiques.

■ STRATEGIE DE TRAITEMENT

Dans ce chapitre peuvent être rangées deux études qui n'ont pas actuellement de retombées pratiques directes – les études

PRIMA et TIPS – mais qui enrichissent une réflexion que l'on peut encore qualifier de "conceptuelle" et une étude confortant le bien-fondé de l'exercice physique dans la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire.

1. – L'étude PRIMA

L'objectif de l'étude PRIMA était d'évaluer si un traitement de l'insuffisance cardiaque adapté à l'atteinte d'une valeur cible d'un peptide natriurétique, le NT-proBNP, peut améliorer le pronostic de patients ayant une insuffisance cardiaque par rapport à une adaptation de la thérapeutique guidée par les symptômes.

La particularité de l'étude PRIMA est d'avoir opté pour une valeur cible du NT-proBNP – dite individualisée – c'est-à-dire non pas une valeur fixe et commune à tous les patients, mais une valeur équivalente à la valeur la plus basse observée pendant les deux premières semaines après une décompensation cardiaque aiguë pour chaque patient enrôlé dans l'étude dès lors que la concentration du NT-proBNP avait diminué d'au moins 10 % par rapport à la valeur à l'admission.

Cette étude a permis d'inclure 345 patients, âgés en moyenne de 72 ans. Le suivi a été de 702 jours en valeur médiane et les patients inclus dans le groupe devant avoir un traitement guidé par les valeurs de NT-proBNP (dosé mensuellement) ont eu une majoration de leur thérapeutique chaque fois que cette valeur dépassait la valeur cible prédéfinie. L'autre groupe de patients recevait un traitement adapté en fonction de la symptomatologie clinique.

Au terme de l'essai, seule l'augmentation des posologies de diurétiques a été significative entre les deux groupes comparés, et il n'y a pas eu de différence significative concernant le critère primaire évalué, c'est-à-dire le nombre de jours en vie en dehors de l'hôpital ($p = 0,49$ pour la différence entre les groupes). Il en a été de même concernant tous les autres critères évalués : mortalité totale, mortalité cardiovasculaire et hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Cette étude, après les études PRIME CHF et BATTLESCARED et malgré le résultat favorable de l'étude française STARS, démontre que la stratégie de traitement de l'insuffisance cardiaque adaptée sur les valeurs des peptides natriurétiques n'est pas encore validée puisqu'elle n'est pas associée à une amélioration du pronostic clinique. Plusieurs explications peuvent être proposées pour rendre compte d'un résultat en apparence non conforme à l'intuition. Si le nombre de

patients inclus dans ces études constitue une limite probable, la principale limite semble conceptuelle. En effet, le traitement médical d'un patient ayant une insuffisance cardiaque doit être optimal, indépendamment de la valeur des peptides natriurétiques, et il ne serait pas concevable qu'un patient ayant des valeurs basses ait un traitement non optimal parce que cette valeur est basse. Un traitement optimal comprend un IEC (ou à défaut un ARA 2), un bêtabloquant et, en cas de stade NYHA III ou IV persistant, un antialdostérone. Tous ces traitements doivent être prescrits aux posologies validées comme bénéfiques dans les essais cliniques pertinents. Donc, la seule variable du traitement qui puisse être ajustée reste le traitement diurétique. La question posée par une stratégie évaluant l'adaptation du traitement de l'insuffisance cardiaque en fonction de la valeur des peptides natriurétiques devient donc : est-il bénéfique, si les taux de peptides natriurétiques restent élevés ou s'ils s'élèvent, d'introduire ou d'augmenter la posologie des diurétiques pour prévenir une décompensation cardiaque ?

Cette question justifie d'en résoudre préalablement d'autres :
 – quelle est la cinétique d'élévation des peptides natriurétiques qui permet de prédire une dégradation hémodynamique et une décompensation cardiaque ? Sachant qu'il y a une grande variabilité de la valeur plasmatique des peptides natriurétiques (de 30 à 40 %) alors que l'état clinique est stable, sachant également qu'une décompensation cardiaque peut survenir dans les quelques jours suivant un dosage ayant mis en évidence un taux bas de peptides natriurétiques, quelle périodicité des dosages et quelles valeurs prendre en compte pour envisager qu'il pourrait y avoir une décompensation cardiaque prochaine ?
 – quelle est la posologie efficace et non délétère des diurétiques qui permette d'améliorer le pronostic de l'insuffisance cardiaque ?

En pratique, il paraît utile de rappeler ce que concluait en 2007 un avis qui reste d'actualité de la *National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice*, paru dans la revue *Circulation* sur ce thème : *“La possibilité de guider la décision thérapeutique en utilisant un biomarqueur est une approche très prometteuse. Plusieurs études prospectives sont en cours pour confirmer l'utilité d'une stratégie basée sur l'utilisation des peptides natriurétiques. Cependant, jusqu'à ce que ces résultats soient disponibles, toutes les recommandations cliniques sont d'accord pour dire que le dosage régulier du BNP ou du NT-proBNP n'est pas utile à la décision thérapeutique chez les patients en insuffisance cardiaque aiguë ou chronique, essentiellement du fait des résultats dis-*

cordants des essais cliniques disponibles et de la variabilité inter- et intra-individuelle des résultats des dosages et de la variabilité des méthodes de dosage.”

2. – L'étude TIPS

L'étude TIPS (*Indian Polycap Study*) a eu comme objectif d'évaluer l'effet de chacun des composants d'une polypill, ensemble et séparément, sur des critères intermédiaires à 12 semaines (pression artérielle, LDL, agrégation plaquettaire par le dosage du 11-dehydrothromboxane B2 urinaire). Le principe ou concept de la polypill est issu d'une publication de 2003 de N. Wald et M. Law qui théorisaient le fait que, puisqu'il existe une relation linéaire entre la pression artérielle ou le LDL et le risque cardiovasculaire, prescrire systématiquement au-delà d'un certain âge, témoignant d'un niveau de risque cardiovasculaire élevé, un traitement associant des hypotenseurs à faible posologie et une statine devrait permettre de diminuer le risque cardiovasculaire de ces patients et donc l'incidence des événements cardiovasculaires dans une population.

A ces traitements, les auteurs ajoutaient de l'aspirine et de l'acide folique et indiquaient que, d'après les données des méta-analyses, une pilule dénommée polypill comprenant trois antihypertenseurs faiblement dosés, une statine à faible posologie, de l'aspirine et de l'acide folique devrait permettre de réduire de 80 % le risque d'événements cardiovasculaires des sujets de plus de 55 ans.

Les investigateurs indiens de l'étude TIPS ont inclus 2053 patients âgés de 45 à 80 ans et les ont répartis en double aveugle en 8 groupes de 200 patients en moyenne chacun et en un neuvième groupe de 400 patients. Parmi les 8 groupes, l'un recevait l'aspirine à 100 mg/j, un autre l'hydrochlorothiazide (HCTZ) à 12,5 mg/j, un autre de la simvastatine à 20 mg/j, un autre l'HCTZ et du ramipril à 5 mg/j, un autre de l'HCTZ et de l'aténolol à 50 mg/j, un autre du ramipril et de l'aténolol, un autre de l'HCTZ, du ramipril et de l'aténolol, un autre le même traitement avec en plus l'aspirine. Le groupe de 400 patients recevait tous les traitements en un seul comprimé dénommé Polycap.

Les résultats de l'étude sont les suivants :

– concernant la pression artérielle : comparativement aux patients ne recevant pas d'antihypertenseurs, la Polycap permet de réduire la pression artérielle systolique de 7,4 mmHg (IC 95 % : 6,1 à 8,1) et la pression artérielle diastolique de 5,6 mmHg (IC 95 % : 4,7 à 6,4). La diminution de pression artérielle était proportionnelle au nombre de traitements utilisés,

- concernant le LDL-cholestérol : la Polycap a permis une réduction de 0,7 mmol/L (IC 95 % : 0,62 à 0,78), ce qui a été moindre qu'avec l'utilisation de la seule simvastatine (diminution de 0,83 mmol/L ; IC 95 % : 0,72 à 0,93 ; $p = 0,04$), mais significatif par rapport aux groupe ne recevant pas de simvastatine ($p < 0,0001$),
- concernant la fréquence cardiaque : sa réduction a été similaire sous Polycap et sous aténolol (-7,0 battements par minute) et significative par rapport aux groupes de patients ne recevant pas d'aténolol ($p < 0,0001$),
- concernant l'effet antiagrégant plaquettaire : la diminution de 11-dehydrothromboxane B2 a été similaire avec la Polycap (283,1 ng/mmol créatinine, IC 95 % : 229,1-337,0) qu'avec l'aspirine seule (348,8 ng/mmol créatinine ; IC 95 % : 277,6-419,9) ou qu'avec l'aspirine associée aux autres antihypertenseurs (350,0 ng/mmol créatinine ; IC 95 % : 294,6-404,0),
- concernant la tolérance : la tolérance de la Polycap a été équivalente à celle des autres traitements.

Cette étude constitue la première étape clinique vers une utilisation possible à large échelle d'une polypill. Plusieurs essais en cours évaluant des critères cliniques pertinents nous indiqueront dans les prochaines années si une stratégie de ce type peut avoir un apport en Santé publique. Actuellement, le coût d'une telle stratégie, selon les modèles, est évalué à moins de 1 à 2 dollars par jour ou par mois et par patient.

3. – L'exercice physique : l'étude ENCORE

L'étude ENCORE a montré qu'une prise en charge associant une diététique particulière, le régime DASH appauvri en sel, en graisses saturées, en cholestérol et en lipides et riche en fruits, en légumes et en produits laitiers allégés, et de l'exercice physique est supérieure à la diététique DASH seule et à l'absence de ces deux stratégies pour réduire la pression artérielle chez des patients obèses ou en surpoids.

Cette étude a enrôlé 144 patients, âgés en moyenne de 51 ans, ayant à la fois une surcharge pondérale ou une obésité (IMC entre 25 et 40 kg/m²) et une préhypertension artérielle (pression artérielle comprise entre 130-160 ou 80-99 mmHg). Ils ont été randomisés en trois groupes :

- un groupe recevant la diététique DASH seule, sans exercice et sans restriction calorique,
- un groupe recevant la diététique DASH et un programme d'exercice physique et de prise en charge de l'excès pondéral,
- un groupe recevant une prise en charge usuelle.

Les résultats principaux de cette étude avec un suivi de 16 semaines ont montré que, chez les patients ayant reçu les

soins usuels, la diminution de PAS a été de 1 mmHg ; chez ceux ayant eu la diététique DASH, elle a été de 5 mmHg ; et chez ceux ayant eu la diététique DASH et l'exercice physique, elle a été de 14 mmHg. Les diminutions respectives de PAD ont été de 6, 9 et 11 mmHg. Des modifications similaires ont été mises en évidence sur les valeurs moyennes de pression artérielle ambulatoire. Les modifications respectives du poids ont été une augmentation de 2 livres, une diminution de 0,60 livres et une diminution de 19 livres.

Ainsi, cette étude met en évidence qu'une démarche hygiéno-diététique incluant l'exercice physique est supérieure à une diététique adaptée seule, elle-même supérieure à une prise en charge usuelle pour obtenir une diminution pondérale et une diminution de pression artérielle chez des sujets en surpoids ou obèses, et ce seulement en 16 semaines. L'effet enregistré sur les chiffres de pression artérielle est par ailleurs équivalent à celui qui aurait été enregistré avec un traitement pharmacologique.

■ NOUVELLES MOLECULES A UN STADE PRECOCE DE DEVELOPPEMENT

Certains travaux présentés ont fait état du développement clinique encore précoce de nouvelles stratégies pharmacologiques (voire biotechnologiques) pour lesquelles les données disponibles ne permettent pas de juger de ce que sera leur avenir. Ces travaux témoignent qu'il persiste une recherche pharmacologique active en cardiologie.

Les études présentées ont été essentiellement des études de phase 2, avec recherche de dose, évaluation de critères intermédiaires et/ou faible nombre de patients inclus ne permettant pas de juger de la tolérance réelle de ces produits.

Il en a été ainsi, par exemple, pour un nouvel hypocholestérolémiant, **l'éprotirome** (voir encadré), dans un essai ayant inclus moins de 200 patients, pour **la relaxine**, une hormone vasodilatatrice qui a été évaluée à différentes posologies chez 234 insuffisants cardiaques...

Ces molécules ayant des mécanismes d'action originaux et ayant comme cible des pathologies fréquentes et/ou des pathologies dans lesquelles les déconvenues ont déjà été nombreuses, il est probable que leur mise à disposition sera conditionnée à la présentation d'essais pertinents et de grande ampleur et/ou à des données de sécurité d'emploi qui nécessiteront encore plusieurs années de travail. Il est aussi probable que la taille de certains des laboratoires développant ces

L'éprotirome

Molécule et mode d'action :

L'éprotirome est une molécule faisant partie d'un nouveau groupe, dénommé les thyroïdo-mimétiques dérivés du DIPTA (3,5-diiodothyropropionic acid). Ces molécules sont des agonistes, sélectifs de certains tissus, des récepteurs des hormones thyroïdiennes. La sélectivité de l'éprotirome s'exerce sur les cellules hépatiques : n'exerçant, *a priori*, son action qu'au niveau des cellules hépatiques, il crée en quelque sorte un état d'hyperthyroïdisme hépatique.

Il a été développé pour le traitement des dyslipidémies par un laboratoire suédois, KaroBio AB.

Effets lipidiques :

Seul, ou en association avec une statine, ou en association avec l'ézétimibe, l'éprotirome permet de diminuer le LDL-cholestérol de 15 à 25 %, les triglycérides de 23 à 44 % et la Lp(a) de 22 à 39 %.

L'étude présentée à l'ACC a concerné l'évaluation contre placebo de ses effets lipidiques à différentes posologies et à 3 mois chez 189 patients recevant déjà une statine. Les variations des paramètres lipidiques constatées ont été équivalentes à celles enregistrées en monothérapie ou en association à l'ézétimibe.

Tolérance

La tolérance, sur le faible nombre de patients évalués, a été jugée comme bonne avec peu d'élévation des enzymes hépatiques.

Développement

Ce groupe de molécules va probablement faire l'objet d'une surveillance accrue lors de son développement car, dans un essai conduit dans l'insuffisance cardiaque avec une molécule apparentée, il a été constaté un amaigrissement des patients et une modification de leur métabolisme osseux.

Une autre molécule de ce groupe, le MB07811 est aussi en début de développement clinique dans les hypercholestérolémies.

nouvelles molécules ne permettra pas une évaluation clinique de grande ampleur sans un partenariat qui pourra prendre la forme d'un rachat de la molécule ou du laboratoire par un autre de plus grande taille.

■ QUEL BILAN ?

Si l'on veut dégager une impression globale de ce qu'il y a eu de nouveau à l'ACC 2009, l'élément marquant semble constitué par l'évaluation de stratégies que l'on pourrait qualifier d'amont et d'aval d'un traitement pharmacologique dont les avancées majeures sont devenues moins nombreuses ces dernières années.

Ainsi, parmi les stratégies d'amont, il est possible d'inclure une étude comme ENCORE, ayant évalué l'activité physique dans le cadre du régime DASH et qui montre qu'une activité physique en sus d'une diététique adaptée peut diminuer les chiffres tensionnels et retarder l'apparition d'une hypertension artérielle et la nécessité d'un traitement spécifique.

Dans ce cadre pourrait être incluse l'étude sur la polypill dont le principe est de prévenir les événements cardiovasculaires

majeurs dans une population par l'utilisation large de traitements simples, validés et devenus peu coûteux car génériques.

Les stratégies d'aval sont représentées par l'avancée de stratégies reposant sur des moyens technologiques dans des domaines où la pharmacologie était dominante. La rythmologie puis l'insuffisance cardiaque nous avaient déjà habitués à cette évolution ; ce qui est nouveau, c'est que ce type de stratégie est maintenant étendu au domaine de l'hypertension artérielle avec deux études montrant qu'une attitude interventionnelle peut contribuer à diminuer les chiffres de pression artérielle de patients ayant une hypertension résistante et, au domaine de la fibrillation auriculaire, avec une étude ayant montré la faisabilité d'une occlusion auriculaire gauche par méthode interventionnelle afin de prévenir les complications thrombo-emboliques de la fibrillation auriculaire ou de sa prise en charge par les AVK.

Les avancées pharmacologiques enregistrées ont correspondu à une extension d'application probable d'un traitement anti-agrégant, le clopidogrel, dans la prise en charge de la fibrillation auriculaire et à des phases précoces de développement de nouvelles molécules dont il est encore difficile de juger si elles apporteront des avancées réelles. ■

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.