F. DIEVART
Clinique Villette,
DUNKERQUE.

Pleins feux sur l'ACC 2006

En regardant le programme sur le Net peu avant le congrès, on aurait pu penser que l'ACC 2006 serait un "petit congrès", tout au moins en termes de nouveautés pouvant déboucher sur une attitude ou une réflexion de pratique quotidienne. En effet, les sessions considérées comme les plus porteuses de nouveautés importantes, celles des essais cliniques dénommées Late Breaking Clinical Trials, n'étaient qu'au nombre de deux. Plus encore, chacune ne présentait que quatre essais seulement et une lecture sur l'apport des essais négatifs pour l'une et sur les difficultés d'évaluation des antithrombotiques pour l'autre laissait penser que le Comité Scientifique avait eu quelques difficultés à remplir les sessions. De fait, une première analyse, sommaire il est vrai, semblait indiquer que la première session d'essais cliniques allait comporter comme point culminant les résultats de l'étude CHARISMA et que la seconde allait être centrée sur la stratégie antithrombotique de la prise en charge des syndromes coronaires aigus.

Or il faut bien reconnaître que ce second thème pose problème à de nombreux praticiens et semble conférer à l'étude CHARISMA une place majeure au sein de cette édition de l'ACC 2006. Mais à peine les résultats d'un essai thérapeutique conduit dans le cadre de la prise en charge des syndromes coronariens aigus sont-ils présentés ou publiés que des voix s'élèvent pour expliquer que le comparateur n'était pas à la bonne dose ou n'était pas prescrit à la durée habituelle, que depuis la mise en route de cet essai des stratégies complémentaires ont démontré un bénéfice validé et que bien évidemment elles n'ont pu être évaluées, déconnectant ainsi l'essai de la vie réelle, que le taux d'angioplasties rapporté dans l'essai ne correspond pas à la pratique actuelle, que si une angioplastie a été effectuée, le délai n'est plus dans les standards actuels, que peu de patients ont eu un anti-Gp IIb/IIIa, que l'étude n'est significative que chez les patients dont les valeurs de troponine sont à un certain niveau, etc. Ces mêmes voix soutiendront que la "lumière" viendra de l'étude SACEGNE (Stratégie Adaptée Contre les EvéNements GravEs) qui sera présentée dans 6 mois et qui viendra enfin résoudre tous ces problèmes. Et bien sûr, quand l'étude SACEGNE sera présentée, les mêmes remarques seront faites. Ainsi va la vie des congrès, rythmée par les essais des stratégies antithrombotiques en phase aiguë d'événement coronaire depuis au moins 1993 et les résultats de l'étude GUSTO.

Cependant, en regardant de plus près le programme, les essais de cardiologie interventionnelle ont été séparés des grands essais pour être inclus dans une sorte de "congrès dans le congrès", intrusion d'un congrès spécialisé en cardiologie interventionnelle dans un congrès généraliste.
Deux autres sessions ont également été consacrées aux essais cliniques et intitulées Smaller Clinical Trials. Et ainsi, en compilant les différentes sessions, en reprenant les lectures de formation aux grands essais, en y ajoutant les posters toujours très nombreux, l'ACC 2006 fut en fait un grand congrès.

Dans ce rapport, nous avons particulièrement choisi trois études qui ont, à notre sens, fait l'actualité de ces sessions.

L'ETUDE CHARISMA

1. – Enjeux

L'étude CHARISMA était particulièrement attendue. Elle devait en effet permettre de résoudre deux problèmes qui représentent la pratique quotidienne de tous les cardiologues :

• Le bénéfice clinique de l'aspirine étant démontré en prévention secondaire et étant supposé validé en prévention primaire de la maladie athérothrombotique, est-ce que l'association de clopidogrel à l'aspirine améliore ce bénéfice ?

• Les études COMMIT et CLARITY TIMI 28, CURE et CREDO ayant validé le bénéfice clinique de l'association du clopidogrel et d'aspirine, d'une part dans l'infarctus du myocarde en phase aiguë dans l'angor instable et dans l'angioplastie coronaire pendant une durée allant de 15 jours à 12 mois, et, d'autre part chez les patients ayant eu un stent actif avec une durée de traitement de 2 à 6 mois, la poursuite au-delà de ces durées apporte-t-elle un bénéfice clinique ?

2. – Principes de l'étude

CHARISMA a évalué comparativement l'association aspirine-clopidogrel versus aspirine seule chez 15 000 patients, dont 12 000 étaient en prévention secondaire (maladie coronaire, maladie cérébrovasculaire, artérite des membres inférieurs) et 3 000 en prévention primaire mais à haut risque cardiovasculaire du fait de la présence de nombreux facteurs de risque devant leur conférer au minimum un taux d'événements de 3 % pendant l'étude.

Les investigateurs ont par ailleurs souhaité pouvoir inclure un grand nombre de patients diabétiques. Ils ont représenté 42 % de la population, soit 6 556.

L'étude a été conduite selon le mode dit "event driven" c'est-à-dire qu'elle devait s'arrêter lorsque 1 040 événements du critère primaire seraient survenus, ce critère associant les décès cardiovasculaires, les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux.

3. – Principaux résultats

Le taux des événements du critère primaire n'a pas été significativement différent entre les deux groupes : 6,8 % dans le groupe clopidogrel et aspirine et 7,3 % dans le groupe aspirine seule (risque relatif : 0,93 ; IC 95 % : 0,83-1,05 ; p = 0,22).

Concernant le principal critère secondaire, associant au critère primaire les hospitalisations pour événements ischémiques, il a été mis en évidence une réduction significative du risque de 8 %, soit des taux respectifs de 16,7 % et 17,9 % (risque relatif : 0,92 ; IC 95 % : 0,86-0,99 ; p = 0,04).

Sur l'ensemble de la population, il n'y a pas eu d'augmentation significative du risque hémorragique : 1,7 et 1,3 % respectivement (risque relatif : 1,25 ; IC 95 % : 0,97-1,61 ; p = 0,09).

4. – Commentaires

En prenant stricto sensu le résultat global sur le critère primaire, cette étude est donc négative : l'association prolongée d'un traitement par clopidogrel et aspirine n'apporte pas de bénéfice supplémentaire en prévention primaire chez les patients à haut risque cardiovasculaire et/ou en prévention secondaire par rapport à l'utilisation de l'aspirine seule.

De ce fait, la prolongation d'une association clopidogrel et aspirine au-delà des délais actuellement proposés ne semble pas devoir être retenue, c'est-à-dire 15 à 30 jours après un infarctus du myocarde, 9 à 12 mois après une angioplastie coronaire ou un angor instable, 2 mois après un stent Cypher, 8 mois après un stent TAXUS.

Cependant, plusieurs éléments doivent conduire à nuancer cette première conclusion :
– l'hypothèse de la survenue d'une thrombose tardive dont les conséquences sont majeures chez les patients ayant eu un stent actif peut et doit probablement conduire à une prescription prolongée de cette association chez ces patients,
– en considérant le principal critère secondaire, il existe un bénéfice,
– en considérant le sous-groupe le plus important des patients en situation de prévention secondaire d'une part et le critère

primaire d'autre part, il est mis en évidence un bénéfice significatif : incidence des événements de 6,9 et 7,9 % (risque relatif : 0,88 ; IC 95 % : 0,77-0,998 ; p = 0,046).

L'analyse en sous-groupe ne permet pas d'individualiser un type de patient qui tirerait un bénéfice clair et significatif de l'association. Cependant, une certaine tendance apparaît chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.

En revanche, chez les patients en prévention primaire, il est mis en évidence une tendance à l'augmentation des événements du critère primaire : 6,6 contre 5,5 % (risque relatif : 1,20 ; IC 95 % : 0,91-1,59 ; p = 0,20) et une augmentation significative des décès cardiovasculaires (3,9 % contre 2,2 % ; p = 0,01).

5. – Intérêts

Cette étude résout donc un problème de pratique quotidienne en apportant une réponse simple : il n'y a pas un intérêt majeur, clair et franc à poursuivre au-delà des délais actuellement proposés l'association de clopidogrel et d'aspirine dans les situations cliniques où cette association est validée et proposée.

Elle éclaire, par ailleurs, sur l'absence absolue d'intérêt d'une telle association en prévention primaire et montre que ce traitement comporte un risque. Au passage, il semble utile de rappeler que le bénéfice de l'aspirine en prévention primaire n'est pas parfaitement acquis, que tant en Europe qu'aux Etats-Unis l'aspirine n'a pas d'indication en prévention primaire, et qu'enfin, bien qu'il soit largement proposé de prescrire de l'aspirine chez les diabétiques, il n'y a aucune preuve du bénéfice de ce traitement en prévention primaire chez ces patients. L'analyse en sous-groupe de CHARISMA montre par ailleurs que l'association clopidogrel et aspirine n'a aucune différence d'efficacité clinique par rapport à l'aspirine seule chez les diabétiques.

6. – Limites

Cette étude reposait sur une hypothèse implicite : il existe un continuum entre les patients de risque cardiovasculaire élevé et les patients de prévention secondaire, et le bénéfice d'une association d'antiagrégants plaquettaires doit être supérieur à celui de l'utilisation d'un seul. De ce fait, cette étude a inclus des groupes de patients initialement considérés comme homogènes, et notamment de nombreux diabétiques jugés alors comme équivalents à des patients de prévention secondaire. Le résultat de l'étude semble cependant indiquer qu'il n'y a pas d'homogénéité entre ces divers groupes et qu'un diabétique n'est peut-être pas équivalent à un patient ayant un antécédent d'infarctus du myocarde. De ce fait, et a posteriori, on peut peut-être considérer que l'inclusion d'un sous-groupe de patients en prévention primaire a contribué à rendre négative une étude qui aurait pu être positive si elle n'avait inclus que des patients de prévention secondaire. Mais ce ne sont là que des hypothèses générées par des analyses en sous-groupe dont on connaît le caractère imparfait des réponses qu'elles apportent.

7. – Synthèse

La synthèse de cette étude est simple : en dehors du cas des patients ayant eu un stent actif, il n'y a pas un intérêt majeur, clair et franc à poursuivre au-delà des délais actuellement proposés l'association de clopidogrel et d'aspirine dans les situations cliniques où cette association est validée et proposée.

L'ETUDE BASKET LATE

1. – Enjeux

Les stents actifs sont dits actifs parce qu'ils sont recouverts d'une substance limitant la prolifération cellulaire et donc pouvant conduire à un retard d'endothélialisation de la prothèse, et par voie de conséquence à un risque thrombotique prolongé. De ce fait, l'association clopidogrel et aspirine est proposée pour une durée plus prolongée que celle recommandée lors de la pose d'un stent non actif.

Des observations de thromboses tardives de stents actifs ont été colligées puis rapportées à l'arrêt du clopidogrel dans les jours précédents et, par ailleurs, ces thromboses de stents actifs sont associées à un mauvais pronostic avec une mortalité induite proche de 50 %. Cependant, malgré ces signaux d'alerte, les analyses des essais randomisés et des registres de patients porteurs de stents actifs ont laissé envisager que la thrombose de stent actif n'est pas plus fréquente que celle de stent nu.

Il était donc intéressant d'évaluer l'incidence et les conséquences des survenues de thromboses de stents chez des patients ayant eu des stents actifs, comparativement à des patients ayant eu des stents nus, après l'arrêt du clopidogrel.

2. – Principes de l'étude

L'étude BASKET LATE est une étude intelligente et simple dans son principe. Les auteurs suisses de ce travail ont conduit un essai, dénommé BASKET, afin d'évaluer le rapport

coût/efficacité à 6 mois d'une stratégie angioplastie avec un stent actif comparativement à l'utilisation d'un stent nu. De ce fait, ils ont enrôlé des patients dont, par protocole, un tiers a reçu un stent nu et deux tiers un stent actif. Au terme des 6 mois de l'étude BASKET et alors que tous les patients avaient reçu pendant cette période l'association clopidogrel et aspirine, les auteurs ont fait interrompre le clopidogrel seul chez tous les patients et les ont suivis pendant un minimum de 6 mois par patient afin de déterminer l'incidence des événements cliniques en rapport avec une thrombose de stent dans le groupe avec stent actif comparativement au groupe avec stent nu.

Deux critères principaux ont été évalués :

- Les événements en rapport avec une thrombose : thrombose du stent documentée par angiographie, décès cardiaque et infarctus du myocarde dans le territoire de l'artère stentée.

- Les événements en rapport avec une resténose : revascularisation du vaisseau cible sans rapport avec une thrombose de stent.

3. – Principaux résultats

Un total de 746 patients (502 avec stent actif et 244 avec stent nu) ont été suivis dans l'étude BASKET LATE et suivis pendant 12 mois.

Les taux d'événements cardiaques majeurs n'ont pas été différents entre les groupes au terme du suivi : 7,9 % dans le groupe stent nu et 9,3 % dans le groupe stent actif (p = 0,53), mais avec toutefois une grande disparité dans les types d'événements (***tableau I***).

Les auteurs concluent donc que le bénéfice clinique similaire au-delà de 6 mois dans les groupes stent actif et stent nu chez lesquels le traitement par clopidogrel a été interrompu est la résultante de moins de nouvelles revascularisations chez les patients ayant eu un stent actif mais avec plus d'événements en rapport avec une thrombose de stent chez ces mêmes patients, et donc que l'arrêt du clopidogrel est associé à une incidence plus importante de thromboses en présence d'un stent actif qu'en présence d'un stent nu, la survenue d'une thrombose pouvant être très différée après l'arrêt du clopidogrel (jusqu'à 362 jours).

4. – Commentaires

Cette étude a un résultat très perturbant puisqu'elle indique que l'arrêt du clopidogrel chez des patients ayant eu un stent actif est associé à une augmentation significative du risque de thrombose de stent (par rapport à l'utilisation d'un stent nu) et que ce risque persiste pendant au moins 12 mois. Cette donnée incite donc tout à la fois à prolonger bien au-delà des 6 premiers mois l'association de clopidogrel et d'aspirine et à utiliser plus parcimonieusement les stents actifs, c'est-à-dire à les réserver préférentiellement aux cas (type de patients ou de lésions) où le risque de resténose est le plus élevé et/ou aux situations cliniques permettant d'envisager la prolongation à moindre risque de l'association clopidogrel-aspirine.

Cette première approche constitue, en l'état actuel de la présentation des résultats de cette étude, son intérêt principal pour la pratique.

5. – Limites

Cependant, si la conduite de cette étude relève d'un protocole dont la simplicité est à la hauteur de son intelligence et des enjeux de la problématique sous-jacente, force est de constater que son résultat est basé sur un nombre absolu relativement faible d'événements attribués à une thrombose de stent

	Groupe stent nu (n = 244) n (%)	Groupe stent actif (n = 502) n (%)	Valeur de p
Décès cardiaque	0 (0 %)	6 (1,2 %)	0,09
IDM non fatal	3 (1,3 %)	20 (4,1 %)	0,04
Décès cardiaque/IDM non fatal	3 (1,3 %)	24 (4,9 %)	0,01
Resténose, revascularistion du vaisseau cible	18 (6,7 %)	35 (4,5 %)	0,21
Evénements cardiaques majeurs	19 (7,9 %)	46 (9,3 %)	0,53
Thrombose documentée angiographiquement	2 (0,8 %)	7 (1,4 %)	0,50
Evénements cliniques en rapport avec une thrombose	2 (0,8 %)	12 (2,4 %)	0,14
Tous événements en rapport avec une thrombose	3 (1,3 %)	13 (2,6 %)	0,23

Tableau I : *Résultats de l'étude BASKET LATE durant le suivi de 7 à 18 mois.*

(16 événements au total, soit 1,3 % dans le groupe stent nu et 2,6 % dans le groupe stent actif ; p = 0,23), ce qui en limite la portée et justifierait la réalisation d'autres essais du même type de plus grande ampleur.

Enfin, si son résultat peut paraître discordant avec celui obtenu dans l'analyse des registres et des essais contrôlés prospectifs ayant comparé stent actif et stent nu, c'est peut-être dû au fait que les patients ayant eu des stents nus dans ces études ont eu un traitement par clopidogrel pendant seulement un mois le plus souvent alors que les patients des groupes contrôles recevaient parfois du clopidogrel de façon très prolongée.

6. – Synthèse

L'étude BASKET LATE indique, sans probablement pouvoir le prouver du fait du faible nombre d'événements pris en compte, que l'arrêt du traitement par clopidogrel chez des patients ayant eu un stent actif est associé à une augmentation significative du risque de thrombose de stent (par rapport à l'utilisation d'un stent nu) et que ce risque persiste pendant au moins 12 mois.

Pour la pratique, elle incite donc, d'une part à prolonger aussi longtemps que le rapport bénéfice/risque de ce traitement est jugé favorable chez les patients ayant eu un stent actif, d'autre part, d'un point de vue scientifique, à analyser avec précision les incidences de thromboses de stents actifs dans les essais cliniques et les registres menés chez les patients ayant interrompu le clopidogrel, et enfin à proposer une autre étude similaire à BASKET LATE, mais de plus grande ampleur.

L'ETUDE ASTEROID

1. – Enjeux

C'est une question régulièrement posée : l'athérosclérose peut-elle régresser ? Jusqu'ici, l'ensemble des études cliniques disponibles indiquaient qu'il était possible, et cela essentiellement par un traitement hypolipidémiant, de diminuer la progression de l'athérome, mais seule une étude effectuée avec une apoA1 avait montré en échographie endocoronaire une régression de l'athérome coronaire.

La question évaluée ici devient donc : un traitement permettant d'abaisser puissamment le LDL-cholestérol peut-il permettre de faire régresser l'athérosclérose coronaire chez l'Homme ?

2. – Méthodes

L'étude ASTEROID a été spécifiquement conçue pour évaluer si l'athérome coronaire peut régresser. Elle a été conduite chez des patients ayant eu une angiographie coronaire montrant des lésions supérieures à 20 % (démontrant la présence d'un athérome coronaire) et inférieures à 50 % (ne nécessitant donc pas de revascularisation).

La quantification de l'athérome a fait appel à une technique de référence, l'échographie endocoronaire, qui permet de mesurer la quantifié d'athérome dans des segments d'artères définis. Les patients devaient avoir un examen échographique initial et à 24 mois. Aucun traitement par statine ne devait avoir été prescrit préalablement.

Particularité de l'étude : les auteurs, jugeant qu'il ne serait pas éthique chez des patients ayant un athérome coronaire démontré d'avoir un groupe placebo ou un groupe ayant une statine à faible dose, il n'y a pas eu de groupe contrôle et tous les patients ont reçu de la rosuvastatine à 40 mg/j.

3. – Résultats

507 patients ont été inclus dans cette étude et l'analyse des résultats a porté sur 349 patients. Le taux moyen de LDL-cholestérol de ces patients à l'inclusion était de 1,30 g/L avec une moyenne de 0,60 g/L durant l'étude. Les taux respectifs de HDL-cholestérol ont été de 0,43 et 0,49 g/L.

Considérant les deux critères primaires évalués, les résultats ont montré :
– une diminution significative du pourcentage du volume d'athérome dans l'ensemble du vaisseau analysé : diminution moyenne de 0,98 % ($p < 0,001$),
– une diminution significative du volume d'athérome dans le segment de 10 mm de long le plus atteint : diminution moyenne de 6,3 mm^3 ($p < 0,001$).

Les auteurs ont conclu d'une part qu'il était donc démontré que l'athérosclérose coronaire peut régresser, et d'autre part que cet effet était en relation avec l'importante baisse du LDL-cholestérol mais aussi, potentiellement, avec l'augmentation du HDL-cholestérol.

4. – Commentaires

Cette étude, en comparant des échographies endocoronaires effectuées à 24 mois de distance, permet de démontrer que la

quantité d'athérome dans une artère coronaire peut régresser, ce fait est donc acquis. Cependant, la relation avec la baisse du LDL-cholestérol et/ou l'augmentation du HDL-cholestérol et/ou du traitement n'est que supposée mais non démontrée par cette étude

5. – Limites

Cette étude a plusieurs limites :

La première, justifiée par des considérations éthiques légitimes, est l'absence de groupe contrôle. De ce fait, aucun des résultats enregistrés ne peut être strictement attribué au traitement utilisé :
– ni l'ampleur de la diminution du LDL, ni l'ampleur de l'augmentation du HDL : qu'aurait été la différence moyenne des valeurs des paramètres lipidiques s'il y avait eu un groupe contrôle sous placebo ou sous faible dose de statine ?
– ni la survenue des événements indésirables conduisant à l'exclusion de l'essai de 63 patients (soit plus de 10 % des patients enrôlés), ni la survenue de 22 syndromes coronaires aigus parmi les 507 patients ayant reçu au moins une dose de rosuvastatine : quelle aurait été la différence d'incidence de ces événements en comparaison à un groupe contrôle ?
– ni, en fait, la régression de l'athérome constatée dans cet essai, bien qu'elle n'apparaisse pas devoir être remise en cause avec la méthode utilisée, quoique…

En effet, lorsqu'on prend en compte la quantité globale d'athérome à l'inclusion et à l'issue de la période d'observation de 2 ans, seuls 349 dossiers sur 507 sont exploitables. Les dossiers non exploitables l'ont été pour les raisons suivantes :
– perdus de vue : 14 cas,
– arrêts par l'investigateur : 2 cas,
– événements indésirables : 63 cas,
– violation du protocole : 3 cas,
– autres : 11 cas, soit 125 arrêts pendant la phase de traitement,
– examen ultrasonique final non fait ou non exploitable techniquement : 33 cas.

Pour pallier certains biais liés à la perte d'un nombre important de données, les auteurs ont recommencé leur analyse en incluant les 158 dossiers manquants et en postulant que la quantité d'athéromes chez ces patients n'avait pas varié : la valeur de leur résultat n'a pas été remise en cause par cette approche. Ils ont aussi refait leur analyse en postulant que les 22 patients ayant eu un syndrome coronaire aigu avaient eu une progression de leur athérome au-delà de la valeur médiane du groupe et, de même, la valeur de leur résultat n'a pas été remise en cause par cette approche.

Si l'absence de groupe contrôle et le nombre important de dossiers non exploitables constituent les deux grandes limites de cette étude, une troisième, soulignée par l'éditorial accompagnant la publication de l'étude, est représentée par l'absence d'analyse des segments coronaires moins atteints afin de démontrer la reproductibilité des mesures de volume d'athérome, à l'intérieur même de l'étude. Une autre limite est la non prise en compte de segment coronaire ayant un pourcentage de sténose supérieur à 50 %.

Enfin, toujours comme le souligne l'éditorial, ce résultat favorable sur la régression de l'athérome a-t-il été obtenu par le fait que les patients enrôlés n'avaient pas reçu antérieurement de statines ? L'absence de progression de l'athérome dans plusieurs études précédentes et notamment dans l'étude REVERSAL pourrait-elle être la conséquence d'un traitement préalable par une statine ?

Enfin, paradoxe particulier, les auteurs indiquent qu'un tel effet a pu être obtenu parce que le LDL-cholestérol a été particulièrement abaissé et le HDL-cholestérol particulièrement augmenté. Cependant, l'analyse en sous-groupe montre que l'ampleur de la régression de l'athérome a été homogène que le LDL ait été abaissé en dessous de la valeur médiane ou non et que le HDL ait été augmenté au-dessus de la valeur médiane ou non.

6. – Synthèse

L'étude ASTEROID démontre qu'un athérome coronaire modérément sténosant peut régresser de façon modeste, mais réelle. Elle indique que cet effet pourrait être en rapport avec une diminution importante du LDL-cholestérol sans pouvoir démontrer qu'il s'agit d'une évolution naturelle possible de l'athérome chez des patients chez lesquels plusieurs facteurs de risque ont pu être pris en charge. Elle ne permet pas d'indiquer la conséquence clinique de cette observation et moins encore les valeurs cibles de LDL et/ou de HDL à proposer à des patients ayant un athérome coronaire modéré. ■