



**American Heart Association  
16-20 novembre 2013 – Dallas**

# Actualités

**Compte rendu rédigé par le Pr Jean-Sébastien Hulot**



Ceci est un compte rendu et/ou résumé des communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas avoir été validées par les autorités françaises et ne doivent pas être mises en pratique. Ce compte rendu a été réalisé sous la seule responsabilité de l'auteur et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

### COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure,  
Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet,  
Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield,  
Pr J.M. Gilgenkrantz, Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon,  
Pr R. Grolleau, Pr L. Guize,  
Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner, Pr H. Kulbertus,  
Pr J. Lanfranchi, Pr P. Lesbre, Pr S. Levy,  
Pr J.M. McKenna, Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté,  
Pr A. Nitenberg, Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier,  
Pr J. Puel, Pr M. Safar, Pr K. Schwartz,  
Pr P.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw,  
Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

### COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont,  
Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos,  
Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc,  
Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert,  
Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen,  
Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert,  
Pr J. de Leiris, Pr M. de Lorgeril, Pr H. Douard,  
Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff,  
Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier,  
Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert,  
Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau,  
Pr A. Hagege, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon,  
Pr L. Hittinger, Pr B. Jung, Pr Y. Juillière,  
Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt,  
Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe,  
Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer,  
Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad,  
Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut,  
Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama,  
Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas,  
Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

### COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman,  
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,  
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,  
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont,  
Dr J.M. Foulé, Dr D. Himbert,  
Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain,  
Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy,  
Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet,  
Dr P.L. Massoure, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice,  
Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen,  
Dr O. Paziaud, Dr F. Philippe,  
Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter,  
Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli,  
Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

### RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

### CONSEILLER SCIENTIFIQUE

#### DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr F. Diévert

#### DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

### RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales  
91, avenue de la République  
75540 Paris Cedex 11  
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax: 01 47 00 69 99  
E-mail : cardio@performances-medicales.com

### SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Le Fur, E. Kerfant

### PUBLICITÉ

D. Chargy

### RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

### MAQUETTE, PAO

E. Lelong

### IMPRIMERIE

Impression : bialec – Nancy  
95, boulevard d'Austrasie  
CS 10423 – 54001 Nancy cedex  
Commission Paritaire : 0117 T 81117  
ISSN : 1145-1955  
Dépôt légal : 1<sup>er</sup> trimestre 2014

# Sommaire

## Introduction

3

## ENGAGE AF-TIMI48 :

### l'edoxaban dans la prévention des AVC chez les patients en fibrillation atriale

4

D'après la communication de R.P. Giugliano

## La pharmacogénétique au secours des antivitamines K ? Les essais EU-PACT et COAG

7

D'après les communications de M. Pirmohamed et S.E. Kimmel

## TOPCAT : un petit gain des antialdostérones

### dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

8

D'après la communication de M.A. Pfeffer

## Étude STREAM : angioplastie primaire d'abord

10

D'après la communication de P. Sinnaeve

## Étude CORAL : pas de bénéfice du stenting rénal dans l'HTA

10

D'après la communication de C.J. Cooper

## Éduquons nos patients et leurs enfants !

12

D'après la communication de M. Ho, E. Ding, et J. Cespedes

## Les autres études cliniques en bref

13

D'après les communications de H. Chen, S. Nicolls, N. Siddiqi,

F. Kim et N. Nielsen

## Du côté des posters

13

## Communications orales

14

D'après les communications de S. Glund, S. Bakhru, G. Ezaz et B. Ky.

## Du côté de la recherche fondamentale

15

D'après les communications de S. Engelhardt, T.A. Baudino, T. Thum.

Compte rendu rédigé par le Pr J.S. HULOT

Institut CardioMétabolisme ICAN.

CHU Pitié-Salpêtrière, PARIS.

L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêt  
concernant les données publiées dans ce numéro

Photo de couverture : © Shutterstock

# American Heart Association

## Dallas – 16-20 novembre 2013

# Actualités

Compte rendu rédigé par le Pr J.S. HULOT,  
Institut CardioMétabolisme ICAN.  
CHU Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Les sessions scientifiques 2013 de l'*American Heart Association* (AHA) se sont tenues du 16 au 20 novembre à Dallas, Texas. Avec une affluence estimée à plus de 18 000 professionnels de santé, le congrès de l'AHA demeure un rendez-vous incontournable de la science et de la médecine cardiovasculaire. Cette année, comme d'habitude, plusieurs des résultats présentés et débattus durant ces journées pourraient modifier nos pratiques.

Le cru 2013 aura été particulièrement instructif dans le domaine de la thrombose et de l'usage des nouveaux antithrombotiques, que ce soit lors des sessions phares des *Late-Breaking Clinical Trials* ou dans le cadre des communications orales et affichées.

Mais l'AHA, c'est aussi le lieu idéal pour voir se dessiner la cardiologie de demain. Tout d'abord, dans les sessions de science fondamentale qui permettent de voir les grandes avancées biologiques. Mais aussi, et parfois tout simplement, en regardant dans les thèmes phares du congrès. Cette année aura été particulièrement riche dans un domaine souvent oublié, celui de l'information et de l'éducation non seulement des patients mais aussi de leur entourage. Et puis à l'heure de la globalisation d'Internet, pourquoi ne pas mieux utiliser les réseaux sociaux pour le suivi d'un patient donné ou d'un groupe de patients? Beaucoup de perspectives et d'applications dans un avenir pas si lointain.

Ce numéro présente les données qui nous ont semblé importantes pour notre pratique.

## ENGAGE AF-TIMI48 : l'edoxaban dans la prévention des AVC chez les patients en fibrillation atriale

D'après la communication de R.P. Giugliano (Boston, États-Unis).

**L'**edoxaban est le dernier-né de la famille des nouveaux anticoagulants oraux et la présentation en hotline de l'étude ENGAGE AF-TIMI48 qui a évalué son efficacité dans la prévention des AVC chez les patients présentant une fibrillation atriale (FA) non valvulaire a représenté l'un des moments phares de ce dernier congrès de l'*American Heart Association*.

L'edoxaban est un inhibiteur direct du facteur Xa et appartient donc à la même classe que le rivaroxaban et l'apixaban. Ses caractéristiques pharmacologiques lui permettent d'être administré en une seule prise par jour. Enfin, son élimination est mixte (pour moitié rénale et pour moitié hépatique).

L'étude ENGAGE AF-TIMI48 est un essai thérapeutique contrôlé, prospectif et randomisé, conduit en double aveugle, double placebo chez 21 105 patients présentant une FA, avec un score CHADS2 supérieur ou égal à 2. Les patients présentant une FA à faible risque avec un score CHADS2 de 0 ou de 1 n'ont pas été inclus dans cette étude. Le score CHADS2 moyen était de 2,8 et plus de la moitié de la population avait un score supérieur ou égal à 3. L'étude plus approfondie des caractéristiques cliniques des patients inclus (**tableau 1**) montre une forte prévalence de patients hypertendus et de diabétiques, de sujets âgés (> 75 ans) et de patients ayant déjà présenté un accident vasculaire cérébral. Il n'y avait aucune différence de caractéristiques entre les groupes évalués.

Nombre de patients	21 105
Âge médian	72 ans
Âge ≥ 75 ans	40 %
Femmes	38 %
Hypertension artérielle	94 %
Diabète	36 %
Insuffisance cardiaque	57 %
Antécédent d'AVC ou d'AIT	28 %
Score CHADS2	2,8 ± 1,0

**TABLEAU 1 :** Principales caractéristiques cliniques des patients inclus dans ENGAGE AF-TIMI 48.

Ces 21 105 patients ont été randomisés entre trois groupes : les deux premiers groupes évaluaient l'edoxaban selon deux schémas posologiques différents (forte et faible doses) et, dans le troisième groupe, les patients recevaient de la warfarine avec un INR cible entre 2 et 3. Le groupe forte dose recevait une dose d'edoxaban de 60 mg en une seule prise par jour et le groupe faible dose 30 mg toujours en une prise quotidienne.

**Il faut noter que, dans les deux groupes edoxaban, 25 % des patients présentaient à l'inclusion un critère amenant à une réduction des posologies, à savoir une clairance de créatinine comprise entre 30 et 50 mL/min, un petit poids de moins de 60 kg ou la coadministration de vérapamil, de quinidine ou de dronédarone. Dans ces cas, la posologie d'edoxaban était réduite à 30 mg dans le groupe forte dose et à 15 mg dans le groupe faible dose (fig. 1).**

**Cet ajustement pouvait être réalisé à tout moment de l'étude si une des**

**conditions ci-dessus survenait (réalisé chez 7 % des patients), caractéristique unique à cette étude. Le groupe warfarine a été particulièrement bien suivi puisque 68,4 % des patients étaient dans l'objectif d'INR préspecifié.**

L'étude a été dessinée sur le principe d'une méthodologie de non-infériorité, avec possibilité d'étudier la supériorité si la non infériorité était atteinte. Le critère primaire de jugement évaluait la survenue d'un accident vasculaire cérébral ou d'une embolie systémique, le critère principal de tolérance évaluait la survenue de saignements majeurs selon les critères de l'ISTH (*International Society on Thrombosis and Hemostasis*). Il faut noter l'excellente qualité méthodologique de l'étude, comme mentionné par E. Hylek lors de la discussion des résultats. Il est assez évident que l'étude ENGAGE AF-TIMI48 a bénéficié des enseignements tirés des précédentes études ayant évalué les nouveaux anticoagulants oraux dans le traitement de la FA. On pourra ainsi mentionner le très bon encadrement

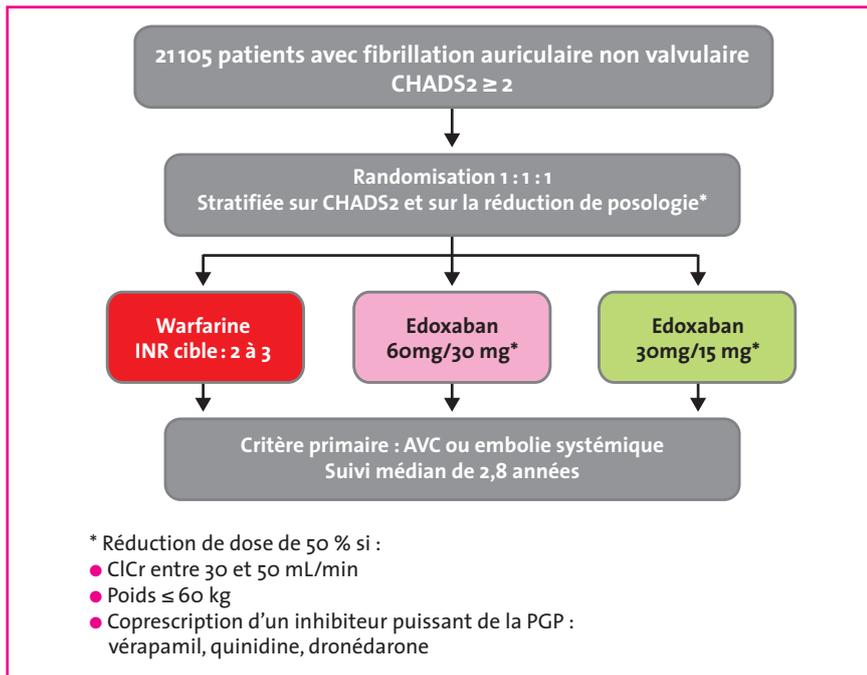


FIG. 1 : Méthodologie de l'étude ENGAGE AF.

des périodes de transition, lors de la levée de l'aveugle à la fin de l'essai vers les AVK point qui était regardé attentivement. **On notera aussi qu'ENGAGE AF-TIMI48 est l'étude la plus large existante à ce jour avec le suivi le plus long (2,8 années de suivi médian) et 1 seul patient perdu de vue.**

Les résultats montrent que le critère principal de non infériorité est atteint pour les deux bras d'edoxaban. Dans l'analyse per-protocole (c'est-à-dire celle n'incluant que les patients ayant réellement reçu le traitement et celle requise pour l'analyse de non infériorité), la dose forte d'edoxaban (60 mg pouvant être réduite à 30 mg) se montre supérieure à la warfarine dans la réduction du critère primaire, avec une diminution de 21 % de la survenue des AVC et des accidents thrombo-emboliques. Dans la seconde analyse, préspecifiée, de supériorité conduite sur l'ensemble des patients randomisés (dite en intention de traiter), il existe une différence non statistiquement significative pour la réduction du critère primaire avec la forte dose d'edoxaban (60/30 mg) (fig. 2).

L'analyse des principaux critères secondaires (fig. 3) permet de mieux comprendre les effets respectifs des deux posologies. **La forte dose d'edoxaban (60/30 mg) se montre particulièrement intéressante par rapport à la warfarine, avec une réduction significative des hémorragies cérébrales (-46 %) et de la mortalité cardiovasculaire (-14 %).** Cette forte dose montre des résultats semblables à la warfarine en ce qui concerne la prévention des accidents cérébraux ischémiques.

La faible dose d'edoxaban (30 mg pouvant être réduite à 15 mg) présente des résultats plus mitigés puisque la survenue d'hémorragies cérébrales (-67 %) et la mortalité cardiovasculaire (-15 %) ainsi que la mortalité

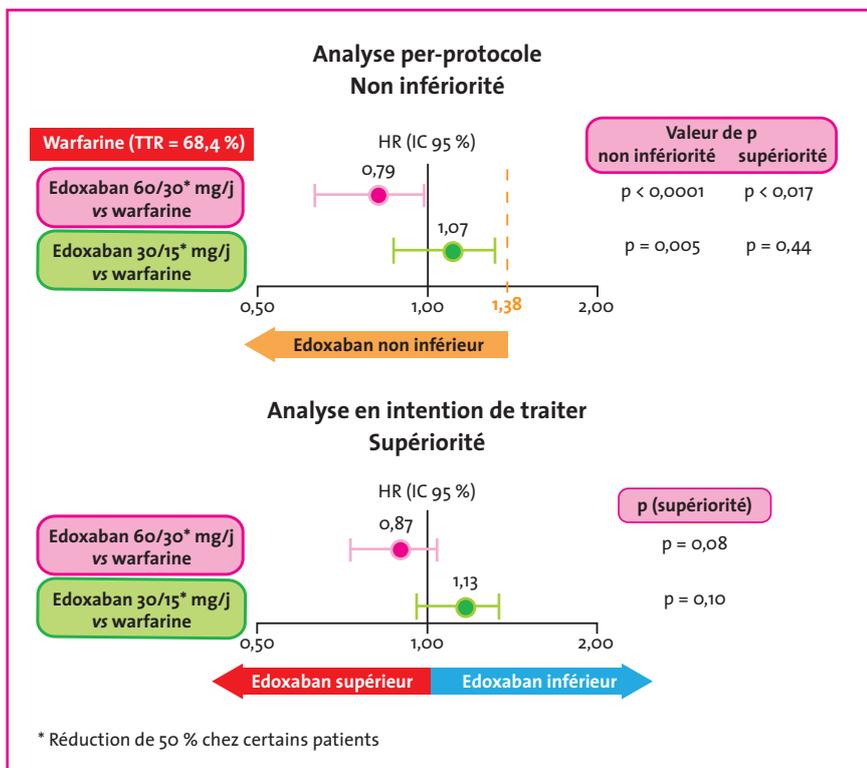


FIG. 2 : Résultats sur le critère primaire d'efficacité.

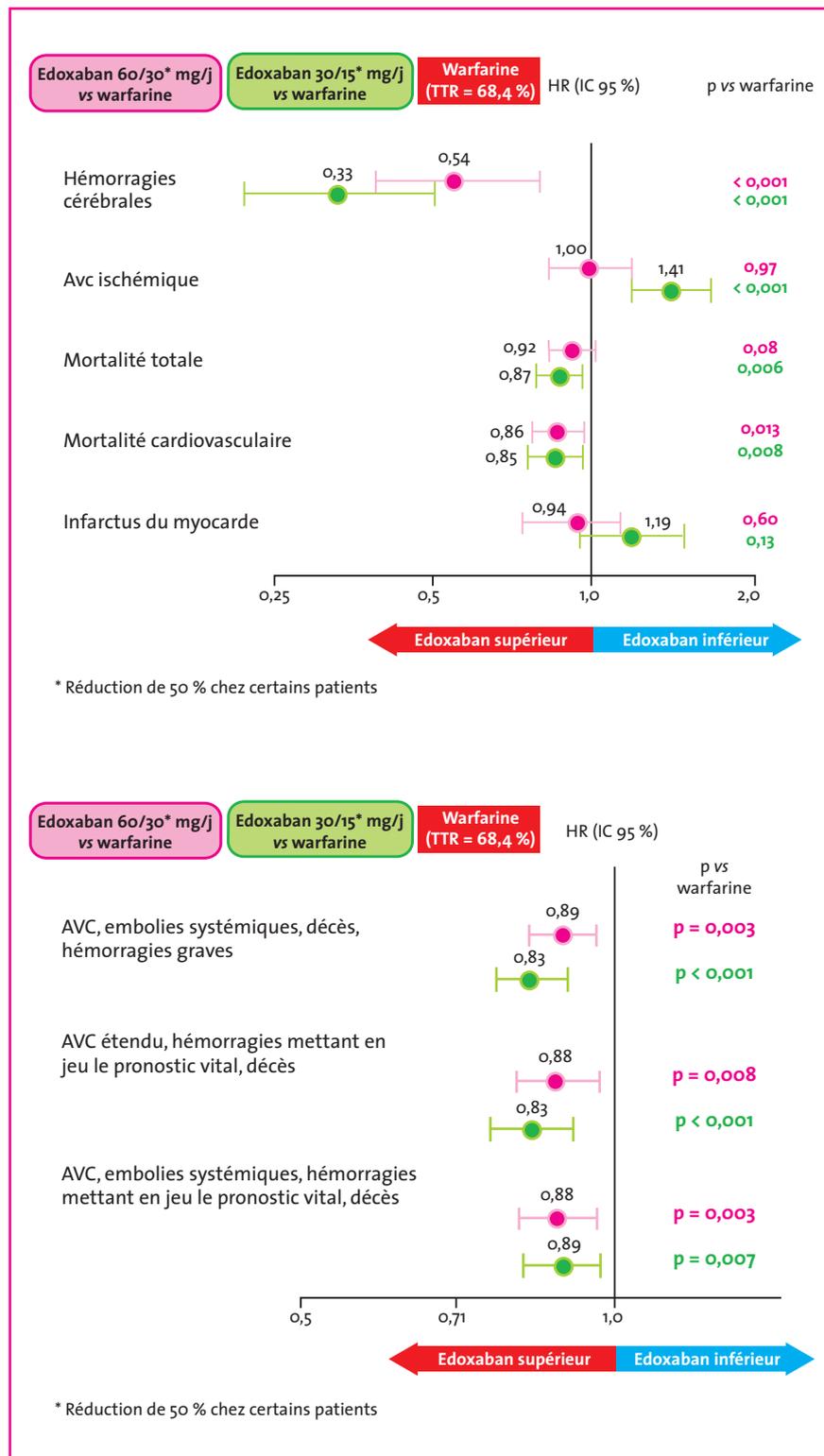


FIG. 3 : Résultats sur les critères secondaires (en haut) et bénéfices cliniques nets (en bas).

totale sont significativement diminuées par rapport à la warfarine, mais la survenue des accidents vasculaires cérébraux ischémiques est significativement plus élevée (+41 %) comparativement à la warfarine.

**Il existe enfin une réduction significative des événements hémorragiques majeurs avec les deux schémas posologiques d'edoxaban :** taux annuel d'hémorragies majeures de 3,43 % sous warfarine, de 2,75 % avec la forte dose d'edoxaban (60/30 mg) (HR = 0,80 ; IC 95 % : 0,71-0,91 ; p < 0,001) et de 1,61 % avec la faible dose (30/15 mg) (HR = 0,47 ; IC 95 % : 0,41-0,55 ; p < 0,001), **soit respectivement -20 % et -53 % par rapport à la warfarine.**

Les bénéfices cliniques nets (combinaison des événements thrombotiques et hémorragiques) sont significativement en faveur de l'edoxaban (fig. 3).

La publication concomitante des résultats dans le *New England Journal of Medicine* [1] apporte quelques informations complémentaires, surtout dans les différents sous-groupes de patients. L'efficacité de l'edoxaban reste homogène à travers l'ensemble des sous-groupes présélectionnés, sans influence notamment de l'âge ou des antécédents d'AVC.

**Au total, l'edoxaban gagne sa place dans la prévention des AVC chez les patients présentant une fibrillation atriale avec une diminution significative des saignements majeurs, des hémorragies intracrâniennes et de la mortalité cardiovasculaire quelles que soient les doses utilisées comparativement à la warfarine.**

**Bibliographie**

1. GIUGLIANO RP, RUFF T, BRAUNWALD E *et al.* Edoxaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 2013;369:2093-2104.

## La pharmacogénétique au secours des antivitamines K? Les essais EU-PACT et COAG

D'après les communications de M. Pirmohamed (Liverpool, Royaume-Uni) et S.E. Kimmel (Philadelphie, États-Unis).

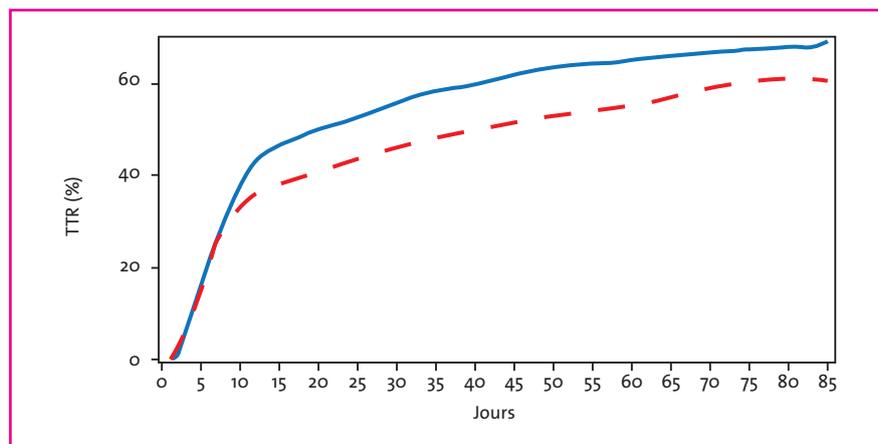
**L**a difficulté du maniement des AVK tient à une marge thérapeutique étroite et à une grande variabilité intra- et interindividuelle de la réponse au traitement. Les posologies nécessaires pour l'obtention d'un même INR cible sont très différentes d'un patient à l'autre, et le maintien d'une anticoagulation stable au cours du temps est un véritable problème en pratique clinique.

Plusieurs équipes s'intéressant à ce sujet ont essayé d'identifier les déterminants majeurs de la réponse aux AVK. Ces dernières années, il a pu être montré que cette variabilité de réponse pouvait être expliquée, au moins en partie, par des polymorphismes génétiques, c'est-à-dire des variations naturelles de la séquence codante de notre patrimoine génétique. Il existe d'une part des variations d'une enzyme – CYP2C9 – intervenant dans le métabolisme des AVK et d'autre part des variations de la cible même des AVK : la vitamine K époxyde réductase (VKORC1). Ces polymorphismes génétiques sont fréquents dans la population générale et les patients porteurs vont présenter une hypersensibilité aux AVK et nécessiter donc des doses plus faibles pour obtenir un même niveau d'anticoagulation. Les évolutions techniques rapides dans le domaine de la génétique permettent maintenant de disposer de ces informations au moment de la prescription, mais le bénéfice de cette gestion "personnalisée" du traitement AVK n'était pas encore établi. C'est dans ce cadre que s'inscrivent deux études : l'une européenne, EU-PACT et l'autre américaine, l'étude COAG.

>>> **Dans EU-PACT** (*The EU pharmacogenetics of anticoagulant therapy*), 455 patients devant débiter un traitement par AVK (pour une FA dans 72 % des cas) ont été randomisés dans deux groupes : dans le groupe contrôle, le traitement AVK était prescrit de manière usuelle sans accès à l'information génétique et, dans le groupe expérimental, un génotypage ultrarapide (< 2 heures) était réalisé et les résultats combinés dans un algorithme prédictif de la dose requise d'AVK. Il faut noter que, dans le groupe expérimental, l'adaptation des posologies d'AVK s'est faite non seulement sur la base de l'information génétique mais aussi sur d'autres facteurs cliniques comme l'âge, les comédications, etc. L'étude a été conduite en simple aveugle. L'ajustement était effectué pendant les 5 premiers jours et les patients suivis pendant 12 semaines. Le temps passé dans l'INR cible (entre 2 et 3) était le critère primaire de jugement. Il a été de 60,3 % chez les patients du groupe contrôle et de 67,4 % chez les patients

du groupe expérimental, soit une amélioration absolue significative de 7 % ( $p < 0,0001$ , **fig. 4**). Les critères de jugement secondaires étaient concordants, avec une réduction nette du nombre de patients ayant un INR au-delà de 4 (36,6 % du groupe contrôle vs 27,0 % du groupe expérimental ;  $p = 0,03$ ) et une réduction de 28 % du temps pour atteindre l'INR cible dans le groupe expérimental. Il n'y a pas, en revanche, de différences entre les deux groupes sur le nombre d'événements hémorragiques (38 % vs 37 % ;  $p = 0,87$ ).

>>> **L'étude COAG** (*The clarification of optimal anticoagulation through genetics*) est un essai de plus grande taille qui a inclus 1 015 patients devant débiter un traitement par AVK (pour thrombose veineuse profonde dans 60 % des cas). Les deux groupes évalués avaient une adaptation du traitement AVK : dans le groupe expérimental, l'ajustement était effectué sur la génétique et les facteurs cliniques,



**FIG. 4 :** Résultats de l'étude EU-PACT sur l'augmentation du temps passé dans la cible d'INR après utilisation de l'information pharmacogénétique (courbe bleue) par rapport à une prescription standard (courbe rouge).

alors que dans le groupe contrôle il était réalisé sur la base uniquement de facteurs cliniques, incluant l'âge, le tabagisme, la race noire, la surface corporelle, la coprescription d'amiodarone avec un facteur d'ajustement en cas de traitement d'une thrombose veineuse profonde. Comme dans EU-PACT, l'ajustement durait 5 jours puis le temps passé dans l'INR cible 28 jours après avoir débuté le traitement par AVK était mesuré. L'analyse des résultats ne montre pas de différence significative entre les deux groupes à l'issue du suivi. Le temps passé dans l'INR cible est de 45,2 % dans le groupe ajustement sur génétique + clinique et de 45,4 % dans le groupe ajustement sur clinique seule ( $p = 0,91$ ). De nombreux autres critères, comme le temps passé avec un

INR au delà de 4, ne diffèrent pas non plus entre les deux groupes.

Deux études aux résultats qui peuvent donc paraître contradictoires au premier abord! Mais, une lecture plus approfondie montre qu'elles sont en fait complémentaires (**tableau II**), et la différence majeure repose sur les stratégies d'ajustement comparées. L'étude EU-PACT est très pragmatique puisqu'elle teste une stratégie d'ajustement avec inclusion de facteurs génétiques et cliniques par rapport à notre pratique quotidienne d'une prescription non personnalisée avec dose fixe d'AVK et réajustement selon INR. Elle pose donc une question simple et montre très clairement que l'anticoagulation est mieux menée avec la stratégie d'ajustement. L'étude COAG

pose, elle, la question suivante: si l'on doit ajuster, quelle est la meilleure stratégie d'ajustement? C'est là où le bât blesse pour la génétique, puisque l'apport de cette information ne semble pas majeur par rapport à un algorithme clinique forcément plus simple et moins onéreux. On notera cependant que le génotypage n'a pas été disponible avant le 3<sup>e</sup> jour dans de nombreux cas. De plus, cet algorithme clinique simple n'est en fait pas utilisé actuellement en pratique clinique...

**Dans l'éditorial qui a accompagné la publication de ces résultats dans le *New England Journal of Medicine* [2, 3], B. Furie pose finalement la question qui dérange: si on veut améliorer la sécurité d'utilisation des AVK, ne devrait-on pas plutôt investir sur l'amélioration des infrastructures de surveillance et de communication avec les patients anticoagulés (autrement dit les cliniques des INR)?**

	Étude EU-PACT	Étude COAG
Méthodologie	Simple aveugle	Double aveugle
Période étudiée	Initiation du traitement	Initiation du traitement
Groupe contrôle	Standard	Ajustement sur facteurs cliniques
Groupe expérimental	Ajustement sur facteurs génétiques et cliniques	Ajustement sur facteurs génétiques et cliniques
Suivi	12 semaines	4 semaines
Indication	FA (72 %) TVP/EP (28 %)	FA (28 %) TVP/EP (60 %)
Génotypage	Ultra-rapide (< 2 heures)	Lent (1-3 jours)

**TABLEAU II :** Comparaison de la méthodologie des études EU-PACT et COAG.

### Bibliographie

2. KIMMEL SE, FRENCH B, KASNER SE *et al.* A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med*, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1310669.
3. PIRMOHAMED M, BURNSIDE G, ERIKSSON N *et al.* A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med*, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1311386.

## TOPCAT : Un petit gain des antialdostérones dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

D'après la communication de M.A. Pfeffer (Boston, États-Unis).

**L**a présentation des résultats de l'étude TOPCAT (*Treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist*) était l'un des autres moments très attendus du congrès. Les anti-aldostérones sont en effet l'un des

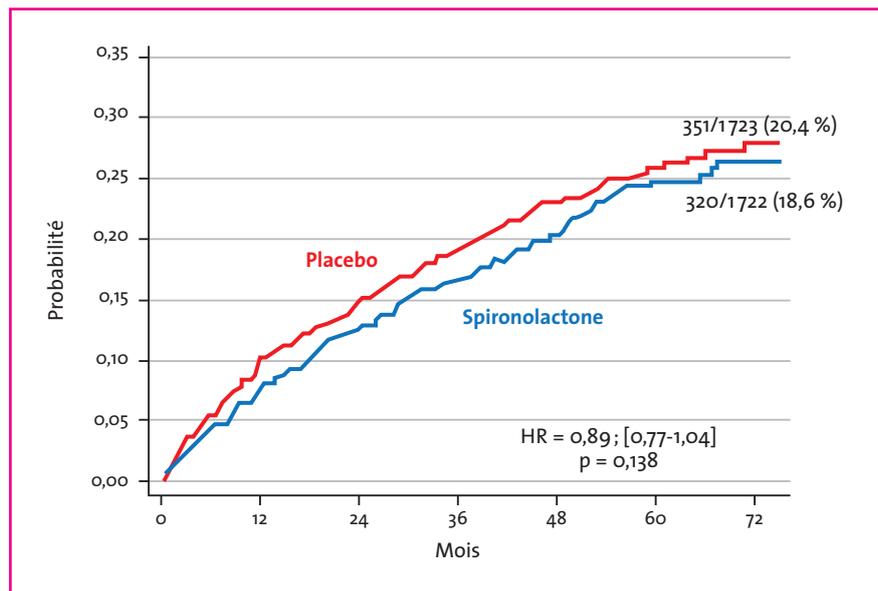
pilliers du traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée, mais leur utilité dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (IC-FEP) restait à démontrer. Cette étude était d'autant plus attendue que toutes les précé-

dentes tentatives dans le traitement de cette forme d'insuffisance cardiaque se sont révélées infructueuses. Le traitement actuel de l'IC-FEP reste donc parfaitement empirique, s'inspirant des résultats obtenus dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée.

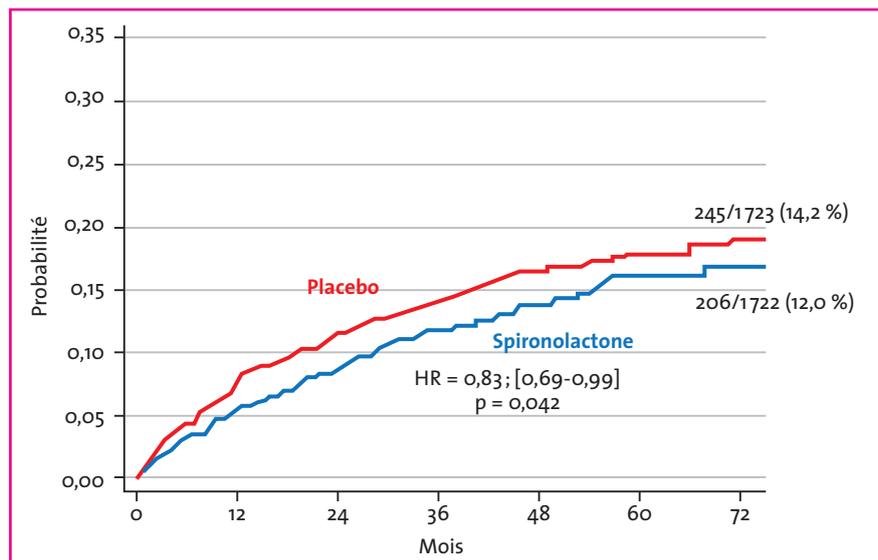
L'étude TOPCAT est un essai multicentrique, international, randomisé et contrôlé, contre placebo ayant inclus 3 445 patients présentant une IC-FEP. Les patients devaient être âgés de plus de 50 ans et présenter une fraction d'éjection > 45 %. L'analyse des caractéristiques des patients montre qu'il s'agit essentiellement de femmes (52 %), âgées en moyenne de 69 ans, avec une fraction d'éjection moyenne de 56 % et une symptomatologie NYHA 2 pour 66 % d'entre eux (le reste étant en NYHA 3).

Ces patients ont été randomisés entre un traitement par spironolactone et un placebo. Il faut noter d'emblée que la dose cible de spironolactone était de 30 mg/j avec une possibilité d'augmentation à 45 mg/j au maximum. La dose moyenne à la fin de l'étude était de 25 mg/j, ce qui est donc un peu plus faible que la dose utilisée dans les autres études.

Les résultats méritent un peu d'attention pour être bien interprétés. D'une part, le critère de jugement principal (décès cardiovasculaire, hospitalisations pour insuffisance cardiaque et arrêt cardiaque ressuscité) n'est pas statistiquement différent entre les deux groupes (*fig. 5*), tout en montrant une tendance en faveur de la spironolactone. Cependant, l'analyse un à un des paramètres de ce critère combiné montre une réduction significative des hospitalisations pour poussées d'insuffisance cardiaque de 17 % (*fig. 6*). Les hospitalisations toutes causes ne sont cependant pas impactées. Enfin, et de manière très intéressante, le bénéfice est particulièrement évident chez les patients ayant un BNP > 100 (ou un NT-proBNP > 360) lors de la randomisation (critère primaire : 15,9 % sous spironolactone vs 23,6 % sous placebo ;  $p < 0,003$ ). La randomisation était stratifiée sur ce critère, ce qui donne du poids à cette analyse.



**FIG. 5 :** Résultats de l'étude TOPCAT sur le critère primaire (décès cardiovasculaire, réhospitalisation pour insuffisance cardiaque, arrêt cardiaque ressuscité).



**FIG. 6 :** Résultats de l'étude TOPCAT sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Quant aux effets secondaires, on note une augmentation significative des cas d'hyperkaliémie sous spironolactone (18,7 % vs 9,1 %).

**Au total, l'étude TOPCAT soutient donc une utilisation raisonnable de**

**la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée afin d'obtenir une diminution des réhospitalisations pour insuffisance cardiaque mais avec un plan de surveillance étroit de la kaliémie et de la fonction rénale.**

## Étude STREAM: angioplastie primaire d'abord

D'après la communication de P. Sinnaeve (Louvain, Belgique).

**L**es résultats à 1 an de l'essai STREAM (*Strategic reperfusion early after myocardial infarction*) ont été présentés. Il s'agit d'une étude comparant d'une part une approche pharmaco-invasive (fibrinolyse par ténecteplase à doses adaptées chez les sujets de plus de 75 ans + traitement adjuvant par anticoagulants et antiplaquettaires) suivie d'une angioplastie et, d'autre part, une angioplastie primaire dans la prise en charge précoce (< 3 heures) des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST (STEMI). Les résultats à 1 mois avaient été préalablement présentés et montraient l'absence de différence entre les deux stratégies sur un critère associant décès, réinfarctus, choc cardiogénique et insuffisance cardiaque. Il existait cependant une augmentation significative du risque de saignement intracrânien dans le groupe fibrinolyse.

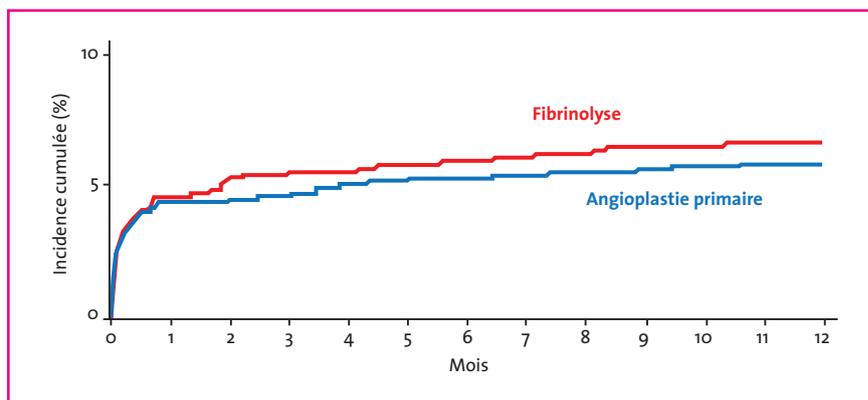


FIG. 7: Mortalité toutes causes dans l'étude STREAM.

Les résultats à 1 an sont superposables à ceux retrouvés à 1 mois. La mortalité toutes causes à 1 an est de 6,7 % chez les patients du groupe fibrinolyse et de 5,9 % dans le groupe angioplastie primaire ( $p = 0,52$ ; **fig. 7**). Il en est de même pour la mortalité cardiaque (4,0 % vs 4,1 % ;  $p = 0,93$ ).

**Au total, cette étude ne remet donc pas en cause les recommandations classiques qui privilégient l'angioplastie primaire si elle est rapidement disponible. L'approche fibrinolytique "moderne" peut cependant être une alternative en cas d'accès limité à l'angioplastie primaire.**

## Étude CORAL: pas de bénéfice du stenting rénal dans l'HTA

D'après la communication de C.J. Cooper (Toledo, États-Unis).

**U**ne sténose athéroscléreuse des artères rénales est observée chez 1 à 5 % des hypertendus, et ce chiffre augmente lorsqu'on considère les patients, d'âge plus avancé. Différentes études observationnelles publiées dans les années quatre-vingt-dix ont suggéré que l'angioplastie des sténoses rénales pourrait améliorer l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale des patients. Deux études randomisées conduites dans les années 2000 (étude STAR et ASTRAL) n'avaient cependant pas confirmé l'intérêt de la revascularisation.

L'étude CORAL (*Cardiovascular outcomes in renal atherosclerotic lesions*) est une étude multicentrique soutenue par le NHLBI (*The National Heart, Lung and Blood Institute*). L'essai a inclus 947 patients ayant une sténose athéroscléreuse d'une artère rénale cliniquement significative, supérieure ou égale à 60 % (73 % en moyenne), et qui présentaient une hypertension artérielle persistante sous traitement médical (au moins deux antihypertenseurs) ou une insuffisance rénale chronique ( $\geq$  stade 3). Les patients étaient randomisés en deux groupes: angio-

plastie rénale et traitement médical optimal (467 patients) vs traitement médical seul (480 patients). Il est intéressant de noter que le traitement médical optimal associait un diurétique thiazidique, du candésartan, de l'amlodipine et de l'atorvastatine. Le critère primaire de jugement était un critère combinant le décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, progression de l'insuffisance rénale et nécessité d'une transplantation rénale. Dans le groupe angioplastie, 95 % des patients ont reçu un stent. La sténose

résiduelle était en moyenne de 16 % et seuls 2 % des patients ont eu un échec de procédure.

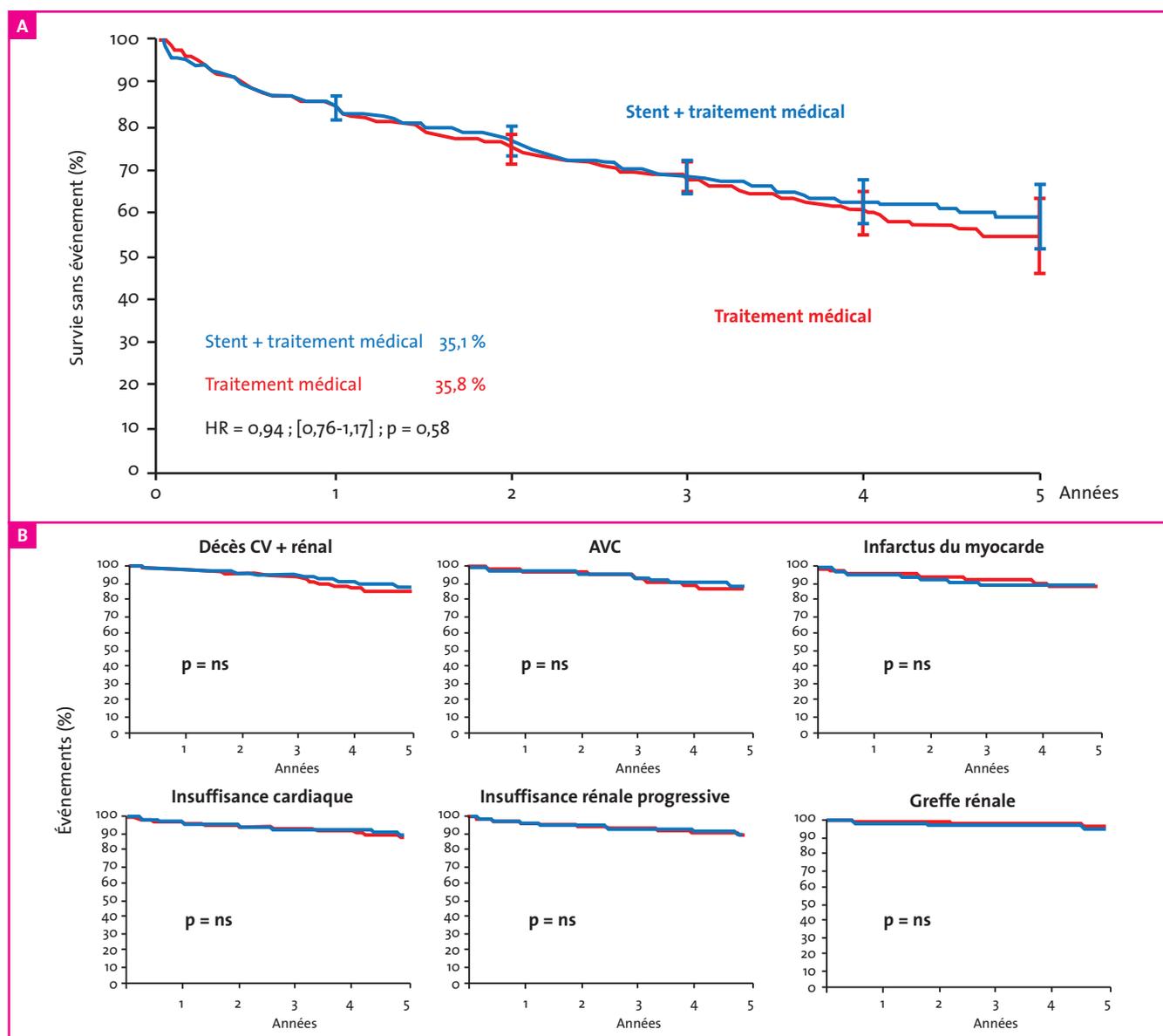
À l'issue d'un suivi moyen de 43 mois, les résultats sont sans équivoque (*fig. 8*) : le taux de survenue du critère primaire n'est pas statistiquement différent entre les deux groupes (*fig. 8A*) de même que l'analyse individuelle

des différents paramètres du critère composite (*fig. 8B*).

La seule différence concerne une réduction de 2,3 mmHg de la pression artérielle chez les patients ayant bénéficié d'une angioplastie. Ces résultats sont homogènes dans les différents sous-groupes de patients et notamment chez les patients ayant des

sténoses plus sévères (> 80 %) pour lesquelles il n'existe pas non plus de bénéfice de l'angioplastie rénale.

**Au total, cette étude plaide pour une stratégie médicale sans recours à l'angioplastie chez les patients hypertendus ayant une sténose athéroscléreuse modérée à sévère de l'artère rénale.**



**Fig. 8 : A :** Résultat sur le critère primaire de jugement combinant décès, infarctus, AVC, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, recours à la transplantation rénale. **B :** Résultats individuels de chacun des paramètres du critère primaire combiné.

## Éduquons nos patients et leurs enfants !

D'après la communication de M. Ho (Denver, États-Unis), E. Ding (Boston, États-Unis) et J. Cespedes (Bogota, Colombie)

**U**ne session entière a été consacrée à la présentation d'études dédiées à l'éducation des patients et/ou leur entourage. À l'heure où beaucoup d'entre nous regardent vers les biothérapies ou d'autres innovations technologiques, il est assez pertinent de rappeler les effets d'une éducation bien conduite sur les facteurs de risque cardiovasculaire et leur prise en charge, ou sur l'adhérence au traitement pharmacologique.

**>>> Dans une première étude américaine** conduite dans quatre hôpitaux, les auteurs ont testé l'impact d'une stratégie de surveillance renforcée et régulière par contacts téléphonique et physique, conduite par des pharmaciens dans l'année qui suit la survenue d'un SCA. 129 patients ont été randomisés dans le groupe intervention et comparés à 123 témoins recevant une prise en charge standard. Le critère de jugement primaire était l'adhérence aux traitements par bêtabloquants, statines, clopidogrel et IEC/sartans à 1 an. Les résultats montrent une amélioration très significative de l'adhérence au traitement qui passe d'environ 70 % dans le groupe témoin à 90 % dans le groupe intervention. Il est intéressant de voir que l'amélioration concerne notamment le suivi du traitement par statines ou par clopidogrel, les différences étant plus faibles pour les bêtabloquants. Cependant, cet essai ne retrouve pas de différence entre les deux groupes en termes de survenues d'événements, mais il s'agit d'une étude de petite taille qui n'avait pas la puissance nécessaire pour cet objectif.

**>>> Dans une seconde étude**, les auteurs ont mesuré l'influence du

développement des réseaux sociaux sur la prise en charge de l'obésité. L'idée générale est de remplacer un modèle hiérarchique où un personnel de santé dicte des règles hygiéno-diététiques à une large classe au profit d'un modèle d'éducation porté par quelques patients placés en situation de communiquer leur apprentissage à d'autres patients au sein de petits groupes sociaux. Ces "micro-cliniques" comprenaient 1 à 6 personnes. L'impact de cette nouvelle approche a été évaluée au sein d'un comté du Kentucky, l'un des états américains qu'on appelle "fat state" puisqu'environ 28 % de la population présente une obésité. L'étude a essentiellement inclus des femmes d'environ 50 ans ayant un IMC moyen de 36. Dans le groupe intervention, la réduction de poids a été rapide atteignant environ 7 % une année après avoir débuté l'éducation micro-clinique alors

que le poids restait stable dans le groupe contrôle. De même, il existait une réduction du périmètre abdominal et de la pression artérielle dans le groupe éducation : les patients font plus d'exercice, améliorent leurs habitudes alimentaires et surtout gagnent confiance dans leur capacité à améliorer leur hygiène de vie. À l'heure du développement des réseaux sociaux, il est particulière-

ment pertinent de s'intéresser à leur rôle dans la prise en charge de l'état de santé de nos patients.

**>>> La dernière étude** est probablement la plus originale car elle concerne l'éducation aux bonnes règles d'hygiène de vie de jeunes enfants âgés de 3 à 5 ans. L'idée est de leur apprendre des règles simples sur le fonctionnement du corps, la nutrition et les bonnes attitudes d'hygiène de

vie, avec l'espoir de réduire l'impact des maladies cardiovasculaires dans plusieurs décennies. L'étude a été conduite en Colombie dans 305 écoles en collaboration avec le Pr V. Fuster (Mount Sinai Hospital, New York) et le groupe d'animations pour enfants "sesame street". À l'issue d'un suivi de 3 ans, les

enfants ont une amélioration persistante de leurs connaissances nutritionnelles et physiques, avec une augmentation significative du nombre d'enfants d'IMC normal. Surtout – et c'est certainement

là l'effet le plus remarquable du programme – les connaissances des parents dans ces mêmes domaines se sont améliorées parallèlement à celles de leurs enfants. En d'autres termes, une éducation aux bonnes règles de vie des parents par leurs enfants ! Nos enfants passent trop de temps devant la télé ? Profitons-en pour leur apprendre les bonnes habitudes pour leur santé.



Marionnette du Pr Valentin Fuster (appelée Dr Valentin Ruster) dans le programme "Sesame Street" pour les jeunes enfants.

## Les autres études cliniques en bref

D'après les communications de H. Chen (Rochester, États-Unis), S. Nicolls (Adelaïde, Australie), N. Siddiqi (Aberdeen, Royaume-Uni), F. Kim (Seattle, États-Unis) et N. Nielsen (Helsingborg, Suède).

>>> **ROSE-AHF**: L'étude ROSE-AHF a comparé le bénéfice de la dopamine à faible dose et du nésiritide à faible dose dans le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë associée à une dysfonction rénale (DFG compris entre 15 et 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> selon MDRD). 360 patients ont été randomisés entre trois groupes (nésiritide faible dose (0,005 µg/kg/min), dopamine faible dose (2 µg/kg/min) ou un placebo) dans les 24 heures suivant leur admission. L'étude montre que ces deux stratégies ne sont associées à aucune modification significative tant sur le critère de jugement primaire (combinant la modification de la cystatine C et le volume urinaire cumulé à 72 heures) que sur l'ensemble des critères secondaires. **Au total, la dopamine ou le nésiritide, en plus du traitement diurétique standard, n'apportent aucun bénéfice dans le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë avec dysfonction rénale.**

>>> **VISTA-16**: L'étude VISTA-16 a évalué l'impact sur les événements cardiovasculaires du varespladib, un nouveau composé inhibant la phospholipase A2 circulante. L'hypothèse testée est basée sur le contrôle du processus d'inflammation de la plaque athéromateuse. Il s'agit d'un essai de large taille qui devait inclure

6 500 patients dans les 96 heures suivant un syndrome coronaire aigu. L'étude a été arrêtée prématurément il y a environ 1 an pour un excès de complications athérotrombotiques, notamment une augmentation de 66 % du risque de survenue d'infarctus. **Mauvaise cible ou mauvaise molécule? Difficile de répondre à cette question à ce stade.**

>>> **NIAMI**: L'étude NIAMI est un essai de phase 2, multicentrique, randomisé contre placebo, testant l'injection intraveineuse rapide (5 minutes) de nitrite de sodium immédiatement avant l'ouverture de l'artère responsable (TIMI 0 ou 1) de l'infarctus par angioplastie primaire. L'objectif était de réduire l'ischémie de reperfusion chez les patients ayant eu un premier STEMI, et le critère de jugement primaire était basé sur une planimétrie de la zone infarctée mesurée par IRM 6 à 8 jours plus tard. **Les résultats montrent que la taille de la zone infarctée ne diffère pas entre les groupes. Il en est de même pour l'ensemble des critères secondaires (élévation de troponine ou de CPK et autres mesures d'imagerie).**

>>> **Hypothermie et arrêt cardiaque**: Deux études ont testé l'impact sur la survie de l'hypothermie précoce pré-

hospitalière chez les patients ressuscités d'un arrêt cardiaque, avec ou sans fibrillation ventriculaire. Dans une première étude dirigée par une équipe de Seattle, 1 364 patients ont été randomisés soit dans un groupe hypothermie où ils recevaient 2 litres de solution normosaline refroidie à 4 °C, soit dans un groupe contrôle. La randomisation était stratifiée sur la présence ou non d'une fibrillation ventriculaire. La température corporelle était environ 1 °C plus bas chez les patients du groupe hypothermie. L'étude ne montre aucune différence entre les groupes en termes de survie. Les patients du groupe interventionnel hypothermie ont même présenté un surrisque statistiquement significatif d'œdème pulmonaire et de récurrence d'arrêt cardiaque. Dans un second essai européen, 950 patients ayant eu un arrêt cardiocirculatoire extrahospitalier ont été randomisés dans deux groupes, avec des objectifs différents de température corporelle: le premier à 33 °C et le second à 36 °C. Le critère primaire de jugement (survie à 180 jours) n'est pas différent entre les deux groupes, de même que le pronostic neurologique. **Au total, deux études différentes mais qui convergent pour démontrer l'absence de bénéfice de l'hypothermie précoce préhospitalière en cas d'arrêt cardiocirculatoire.**

## Du côté des posters

### 1. Poster 7092: Rivaroxaban et inhibiteurs de la pompe à protons?

On se souvient de la controverse sur l'interaction pharmacodynamique entre le clopidogrel et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Dans

une sous-étude de l'essai randomisé ATLAS ACS2 TIMI51, l'équipe de Michelle O'Donoghue (Boston, États-Unis) a évalué l'efficacité et la sécurité du rivaroxaban chez les patients sous clopidogrel en fonction de la coprescription d'IPP. L'essai ATLAS a inclus

15 526 patients parmi lesquels 2 203 recevaient aussi de l'oméprazole ou de l'ésoméprazole. Ces patients n'avaient pas de caractéristiques cliniques différentes des patients ne recevant pas d'IPP. **Dans toutes les analyses sur les critères primaires de jugement**

(décès cardiovasculaire, infarctus ou AVC), il n'a été noté aucun impact de la prise d'IPP sur le bénéfice du rivaroxaban par rapport au placebo.

## 2. Poster 4045: Fibrillation atriale et risque post-SCA

Une sous-étude de l'*Euro Heart Survey* (un large registre européen mené dans 128 centres de 21 pays européens) s'est intéressée à la survenue d'une fibrillation atriale (FA) lors d'un syndrome coronaire aigu (SCA). 19 121 patients avec un SCA ont été identifiés. Parmi les 7 655 patients-STEMI et les 11 546 patients-NSTEMI, 433 (5,7 %) et 987 (8,5 %) étaient en FA. Dans les deux types de SCA, les patients en FA avaient des caractéristiques significativement différentes: âge plus élevé, fréquence plus importante de femmes et plus de comorbidités comme une insuffisance rénale. Les patients avec FA étaient également moins souvent reperfusés (avec notamment moins d'angioplasties) et présentaient un taux de mortalité trois fois plus élevé que ceux en rythme sinusal.

**Les auteurs concluent que la présence d'une FA est un facteur de mauvais pronostic en post-SCA.**

## 3. Poster 4029: Suivi du dabigatran en conditions réelles

Une équipe de Santé publique de l'université du Minnesota a rapporté des données de surveillance de l'utilisation du dabigatran en conditions réelles. Ces données ont été recueillies par le biais de deux larges registres d'assurance maladie aux États-Unis et les patients débutant un traitement par dabigatran pour une FA non valvulaire ont été sélectionnés. Au total, 28 151 patients sous dabigatran ont pu être identifiés et suivis pendant un peu plus de 7 mois. Il s'agissait essentiellement d'hommes (62 %), âgés de en moyenne de 68 ans avec un CHADS moyen à 2,2. Les données colligées auprès de 92 633 patients sous coumadine (appariés selon l'âge, le sexe et la durée de la maladie) ont servi de contrôles. À l'issue du suivi, les taux d'AVC ischémiques ou d'infarctus du myocarde étaient comparables dans les deux groupes de patients (HR = 0,96; [0,75-1,24] et HR = 1,06; [0,83-1,35] respectivement). En revanche, il existait une réduction de 61 % (HR = 0,39; [0,20-0,75]) du risque de survenue d'une hémorragie intracrânienne sous dabigatran.

**Des données d'utilisation en pratique quotidienne plutôt rassurante et qui**

**vont dans le même sens que les données de l'étude RE-LY.**

## 4. Poster 2188: Nouveaux anticoagulants oraux et cancer

Une équipe du *New York Medical College* a conduit une méta-analyse évaluant l'efficacité et la sécurité des NACOs (rivaroxaban, apixaban, dabigatran) chez les patients présentant un cancer. On sait en effet que ces patients ont un risque thromboembolique plus élevé qui peut faire indiquer une anticoagulation au long cours. Six essais cliniques ont été inclus, ce qui représentait un total de 19 832 patients dont 1 197 avaient un cancer. Le risque de thrombose veineuse ou de décès sur maladie thromboembolique n'était pas différent entre les patients sous NACO et les patients des groupes contrôles (sous AVK). Les tendances étaient identiques si l'on considère les anti-Xa d'un côté et le dabigatran de l'autre. Le taux de saignement était identique entre les deux groupes.

**Cette étude ne permet pas à elle seule de soutenir l'utilisation des NACOs chez les patients ayant un cancer, mais elle pose la question de leur intérêt, notamment en comparaison aux HBPM fréquemment utilisées dans ce contexte.**

# Communications orales

D'après les communications de S. Glund (Société Boehringer, Ingelheim am Rhein, Allemagne), S. Bakhru (Bedford, New York), G. Ezaz (New Haven, États-Unis) et B. Ky (Philadelphie, États-Unis).

## 1. Vers l'arrivée prochaine d'antidotes pour les nouveaux anticoagulants oraux ?

### >>> Un antidote pour le dabigatran ?

S. Glund a présenté les premiers résultats d'une étude clinique ayant évalué un nouvel antidote du dabigatran. Cet antidote est en fait un anticorps qui

reconnaît spécifiquement et avec une haute affinité le dabigatran. Il doit être administré par voie intraveineuse et a une demi-vie courte (environ 5 heures). Selon les premiers résultats présentés, cet anticorps n'aurait pas d'effets propres sur la coagulation. L'étude présentée a été conduite chez 145 sujets sains et a permis d'évaluer différentes doses et différents schémas d'adminis-

tration. Les résultats montrent qu'une administration en 5 minutes d'une dose supérieure à 1 g d'anticorps anti-dabigatran permet d'inverser en quelques minutes les effets anticoagulants du dabigatran à la dose de 110 mg deux fois par jour. L'effet est bien lié à une réduction majeure de la concentration de dabigatran libre. Il n'existe pas d'effet rebond sur la coagulation, ce qui a

été évalué par la mesure de la génération de thrombine. La tolérance est globalement bonne hormis l'apparition d'une protéinurie chez quelques patients, qui serait due à un effet du produit sur les capacités de réabsorption tubulaire. Il faut noter que cet anticorps a une élimination purement rénale, ce qui pourrait poser probablement des difficultés chez les insuffisants rénaux. **À suivre...**

### >>> PER977 ou aripazine, un nouvel antidote pour l'ensemble des nouveaux anticoagulants oraux ?

S. Bakhru, représentant une société de biotechnologie, la société Perosphere, a présenté une nouvelle molécule synthétique (l'aripazine) développée pour "réverser" les effets de l'ensemble des nouveaux anticoagulants oraux. Le principe est de mimer le facteur Xa et d'attirer les nouveaux anticoagulants pour tamponner leurs effets. Cette molécule ne présenterait *a priori* pas d'effet propre sur la coagulation. Il faut noter que son mode d'action en ferait également un antidote des HBPM. Quelques données issues d'une étude menée chez des sujets sains traités par edoxaban 60 mg/j ont été présentées et suggèrent une efficacité rapide de la molécule après un bolus intraveineux. Ici aussi, il est un peu tôt pour juger des profils d'efficacité et de tolérance

de ce potentiel nouvel antidote, mais on peut retenir que le développement de ces antidotes tant attendus par les cliniciens serait sur la bonne voie. **À suivre également.**

### 2. Un score pour prédire le risque d'insuffisance cardiaque sous trastuzumab

La cardiotoxicité du trastuzumab, seul ou en association aux anthracyclines dans le traitement des cancers du sein HER2+, est maintenant bien établie. Elle peut en limiter l'utilisation et provoquer des insuffisances cardiaques sévères, notamment chez les patients âgées. Afin de prédire ce risque, les auteurs ont essayé de développer un nouveau score clinico-biologique à partir de données de 1664 femmes âgées de 67 à 94 ans, atteintes d'un cancer du sein stade 1 à 3 et ayant reçu du trastuzumab. 318 patientes (19,1 %) ont développé une dysfonction ventriculaire pendant le suivi. Les facteurs prédictifs incluaient l'association à des anthracyclines, l'âge, des antécédents coronariens, la présence d'un diabète ou d'une hypertension artérielle, une insuffisance rénale et la présence d'une FA. Les auteurs ont ensuite développé un score allant de 0 à 9 par individu. Les patients avec le score le plus élevé (6 à 9) ont deux fois plus de risque de

développer une insuffisance cardiaque que les patients ayant un score faible (0 à 3). Ce score pourrait être fortement utile pour détecter les patientes les plus à risque de présenter une cardiotoxicité.

### 3. Des biomarqueurs de la cardiotoxicité sous chimiothérapie

Dans cette autre étude cherchant à prédire la survenue d'une cardiotoxicité chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, les auteurs ont cherché à identifier l'évolution de biomarqueurs classiques au cours de la chimiothérapie et la relation de ces évolutions avec la survenue d'une insuffisance cardiaque. 78 patientes ont été incluses avec un suivi de 15 mois. 23 d'entre elles ont présenté une cardiotoxicité. De nombreux marqueurs (troponine, myeloperoxidase, NT-proBNP, galectine 3, CRP-hs, facteurs de croissance et sflt-1) ont été mesurés tous les 3 mois. Si les taux de base ne sont pas associés à la survenue de la cardiotoxicité, l'augmentation rapide au cours de la chimiothérapie de la troponine I ou de la myeloperoxidase sont significativement associés à la survenue de la cardiotoxicité. **Une étude intéressante qui suggère qu'un dosage précoce de marqueurs cardiaques pourrait permettre de détecter rapidement les patients commençant à développer une cardiotoxicité.**

## Du côté de la recherche fondamentale

D'après les communications de S. Engelhardt (Munich, Allemagne), T.A. Baudino (Temple, États-Unis), T. Thum (Hanovre, Allemagne).

**L**e congrès de l'*American Heart Association* reste un rendez-vous incontournable de la recherche fondamentale cardiovasculaire, avec de nombreuses communications orales ou affichées passionnantes qui donnent le ton de la cardiologie de demain. Il serait difficile de résumer en quelques phrases toutes ces communications, mais on

peut distinguer certaines grandes tendances.

La première concerne l'intérêt croissant pour les cellules non contractiles du cœur, au premier rang desquelles on retrouve les fibroblastes cardiaques. Quand on pense à la biologie du cœur, on pense souvent à l'ensemble des myocytes cardiaques

et de l'organisation remarquable de l'appareil contractile. On oublie cependant souvent que ces cellules ne représentent qu'environ la moitié des cellules cardiaques, les fibroblastes cardiaques sont en effet un autre grand compartiment cellulaire, et leur rôle évident dans le développement de la fibrose cardiaque en fait une cible de choix. Plusieurs équipes cherchent

donc à comprendre la régulation de la fonction de ces fibroblastes afin d'identifier de nouvelles stratégies antifibrosantes. S. Engelhardt a présenté une nouvelle étude sur la communication entre les cardiomyocytes et les fibroblastes cardiaques. En cas de stimulation bêta-adrénergique, une partie de l'AMP cyclique produit au niveau intracellulaire est en effet relarguée par les cardiomyocytes dans le milieu interstitiel. Son équipe a pu montrer que cet AMP cyclique vient stimuler les récepteurs à l'adénosine (type 2) situés à la surface des fibroblastes cardiaques, ce qui a pour effet de limiter l'activation des fibroblastes et leur action fibrosante. Il pourrait donc être intéressant de cibler les récepteurs à l'adénosine de type 2 pour limiter le développement de la fibrose cardiaque.

T.A. Baudino a présenté une autre étude montrant les interactions entre les fibroblastes et les cellules endothéliales. Les fibroblastes cardiaques sont en effet situés dans le voisinage des vaisseaux. Dans un modèle de coculture de fibroblastes cardiaques et de cellules endothéliales, l'auteur a montré l'existence de la sécrétion de facteurs néo-angiogéniques, incluant la sécrétion de micro-ARNs, des petits ARN non codants qui régulent l'expression génique dans les cellules et pourraient aussi avoir un effet paracrine. Par cet échange de micro-ARNs, les fibroblastes participent à la formation de néovaisseaux suggérant donc un rôle très nouveau de ces fibroblastes.

Enfin, T. Thum a étudié le rôle des micro-ARNs dans la régulation des fibroblastes cardiaques. Ces micro-

ARNs ont une action intracellulaire mais peuvent aussi être relargués dans la circulation dans des exosomes. On ne connaît pas bien le rôle et la fonction de ces micro-ARNs circulants, mais on peut d'ores et déjà les doser et ainsi avoir une idée de l'atteinte de certains compartiments cellulaires. Ainsi, le micro-ARN 21 est très spécifique des fibroblastes et a une action profibrosante. Ce qui est très intéressant avec ces micro-ARNs (et cela est aussi une grande tendance générale), c'est que l'on peut dessiner des antagonistes (appelés anti-MiR) pouvant être administrés *in vitro* mais aussi *in vivo*. Le développement thérapeutique de ces anti-MiR est donc particulièrement intéressant, notamment s'il permet de cibler certains compartiments cellulaires. Un anti-MiR21 est actuellement évalué pour limiter les effets fibrosants.