

L'année cardiologique

Quoi de neuf dans la prévention cardiovasculaire ?

ODYSSEY OUTCOMES

Présenté au congrès de l'ACC en mars 2018, l'essai ODYSSEY OUTCOMES (*Alirocumab in patients after acute coronary syndrome*) n'est pas encore publié. Voici le résumé de la présentation que PG. Steg en a fait à Orlando.

Le risque résiduel après un syndrome coronaire aigu reste élevé malgré les traitements préventifs démontrés efficaces. Il est en partie lié au niveau de la cholestérolémie des LDL. Il est diminué lorsque la cholestérolémie des LDL est diminuée, par une statine, par une statine à forte dose par rapport à une statine à dose moindre, et par l'association ézétimibe-statine par rapport à une statine seule.

L'alirocumab est un anticorps monoclonal complètement humain contre la protéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9). L'hypothèse de l'étude était que l'alirocumab, par rapport au placebo, chez des patients ayant eu un syndrome coronaire aigu il y a plus d'un mois et moins d'un an, traités par statine à forte dose et dont le niveau de lipoprotéines athérogènes est élevé, réduit le risque d'événement cardiovasculaire majeur.

C'est un essai de supériorité, contrôlé *versus* placebo, multicentrique, en double aveugle.

Ont été inclus 18 924 patients :

>>> Âgés d'au moins 40 ans.

>>> Hospitalisés pour infarctus du myocarde ou angor instable il y a plus d'un mois et moins d'un an.

>>> Qui ont pris une statine à forte dose :
– de l'atorvastatine, 40 à 80 mg/jour ;
– ou de la rosuvastatine, 20 à 40 mg/jour ;
ou la dose maximale tolérée d'une de ces deux statines, pendant 2 à 16 semaines.

>>> Dont le contrôle lipidique était insuffisant :
– cholestérolémie des LDL $\geq 0,70$ g/L ;
– ou cholestérolémie des non-HDL $\geq 1,0$ g/L ;
– ou taux d'apoprotéine B $\geq 0,80$ g/L.

Le critère primaire de jugement était l'ensemble des décès coronaires, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hospitalisations pour angor instable.

Les patients ont été randomisés pour recevoir toutes les 2 semaines une injection sous-cutanée de placebo ou d'alirocumab, 75 ou 150 mg, afin que la cholestérolémie des LDL soit entre 0,25 et 0,50 g/L, mais reste au-dessus de 0,15 g/L.

Le délai médian entre le syndrome coronaire aigu et la randomisation a été de 2,6 mois. L'âge médian était de 58 ans (52-65 ans), 25 % des patients étaient des femmes, 28 % étaient diabétiques, 25 % étaient fumeurs. Le syndrome coronaire aigu était un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST chez 48 % des patients, un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST chez 35 % et un angor stable chez 17 %. 72 % des patients ont eu une revascularisation coronaire. 96 % des patients prenaient de l'aspirine, 87 % un antagoniste du P2Y12, 78 % un IEC ou un sartan, 84 % un bêtabloquant. La



F. DELAHAYE
Service de Cardiologie,
Hôpital Louis Pradel, BRON.

cholestérolémie des LDL médiane était de 0,87 g/L. 89 % des patients prenaient une forte dose d'atorvastatine ou de rosuvastatine.

Il y a eu une baisse importante de la cholestérolémie des LDL, qui s'est maintenue avec le temps (**fig. 1**).

La durée médiane du suivi a été de 2,8 ans. Le taux d'événements cardiovasculaires majeurs a été de 9,5 % dans le groupe alirocumab et de 11,1 % dans le groupe placebo, soit une réduction relative du risque de 15 % (7 %-22 % ; $p = 0,0003$) (**fig. 2**). La mortalité totale a été respectivement de 3,5 % et 4,1 %, soit une réduction relative du risque de 15 % (2 %-27 % ; $p = 0,026$). Globalement, le traitement a été bien supporté, hormis un peu plus de réactions au site d'injection (3,8 % *versus* 2,1 %).

Des sous-groupes avaient été présélectionnés, notamment selon la cholestérolémie des LDL. Chez les patients qui avaient une cholestérolémie des LDL $\geq 1,0$ g/L, l'alirocumab a réduit les événements majeurs de 24 % (réduction absolue du risque : 3,4 %) et la mortalité globale de 29 % (réduction absolue du risque : 1,7 %) par rapport au placebo (**fig. 3**). Ce sont ces patients qui peuvent bénéficier le plus du traitement.

L'année cardiologique

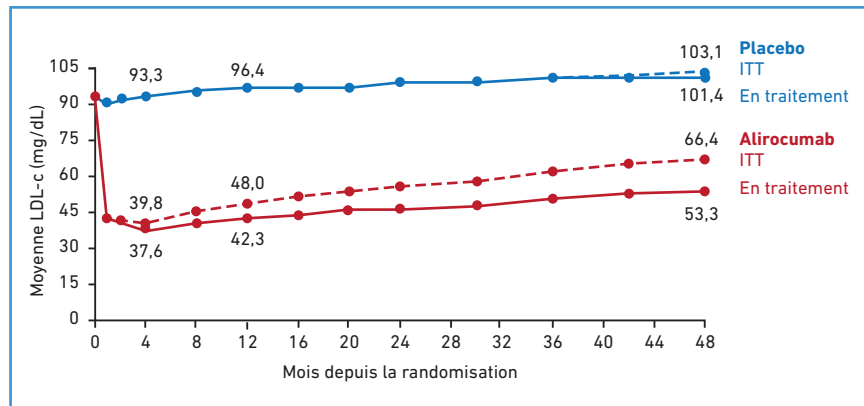


Fig. 1 : Cholestérolémie des LDL dans l'essai ODYSSEY OUTCOMES. ITT : en intention de traiter.

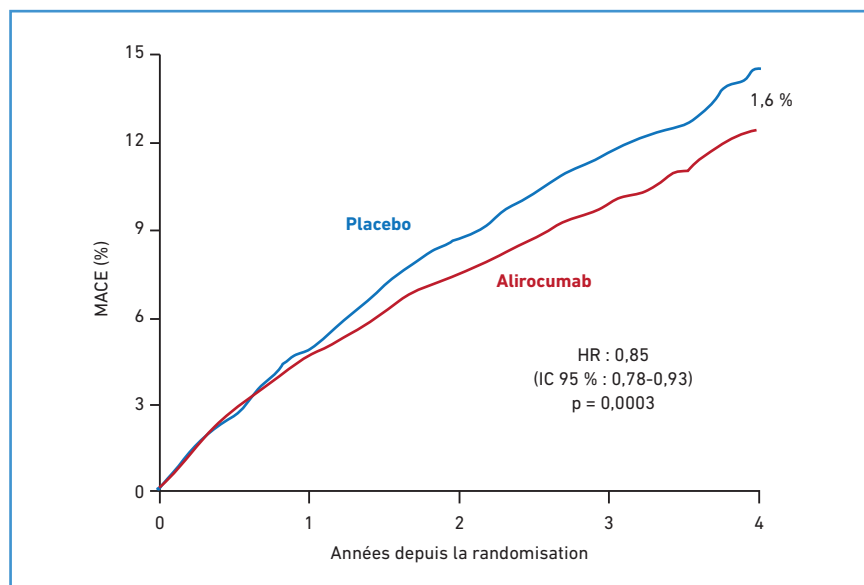


Fig. 2 : Événements cardiovasculaires majeurs dans l'essai ODYSSEY OUTCOMES.

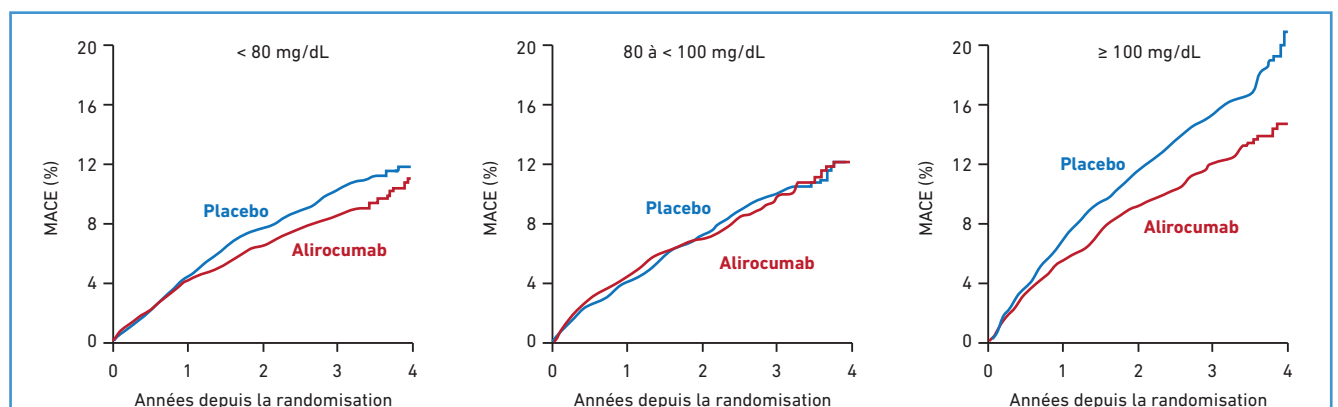


Fig. 3 : Événements cardiovasculaires majeurs selon la cholestérolémie des LDL dans l'essai ODYSSEY OUTCOMES.

Cet essai diffère de l'étude FOURIER (présentée au congrès de l'ACC en 2017 ; voir *L'Année cardiologique 2017*) par la population étudiée : après syndrome coronaire aigu *versus* maladie athéroscléreuse stable. Le fait qu'il n'y ait pas eu de baisse de la mortalité dans l'essai FOURIER est peut-être lié au fait que la population était à moindre risque que celle d'ODYSSEY. **La réduction de la cholestérolémie des LDL est comparable dans les deux essais. Par ailleurs, ODYSSEY renforce encore l'hypothèse du "lower is better" : plus la cholestérolémie des LDL est basse, mieux c'est.**

Enfin, les inhibiteurs de PCSK9 sont des médicaments extrêmement chers. Les analyses de coût-efficacité seront donc très importantes.

SECURE-PCI

Les résultats de l'essai brésilien SECURE-PCI ont été présentés également à l'ACC 2018 et publiés dans le *JAMA* [1]. Des patients âgés d'au moins 18 ans et qui avaient un syndrome coronaire aigu ont été randomisés pour recevoir soit 2 doses de charge d'atorvastatine, 80 mg, avant et 24 heures après une intervention coronaire percutanée programmée précoce, soit un placebo.

Tous les patients prenaient ensuite 40 mg/jour d'atorvastatine pendant

1 mois. La durée du suivi était de 30 jours. L'âge moyen des 4 191 patients inclus était de 62 ans ; 26 % étaient des femmes. 65 % des patients ont eu une intervention coronaire percutanée, 8 % ont eu une intervention chirurgicale de pontage coronaire, 27 % ont eu seulement un traitement médicamenteux.

La fréquence du critère de jugement principal (mortalité globale, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, revascularisations coronaires dans les 30 jours) n'a pas été significativement moindre dans le groupe prenant deux fortes doses d'atorvastatine : 6,2 % versus 7,1 %.

PURE, ONTARGET/ TRANSCEND, INTERHEART et INTERSTROKE

A. Mente a présenté à l'ESC fin août les résultats d'une étude des relations entre l'alimentation et les événements cardiovasculaires. La plupart des données sur les relations entre l'alimentation et la santé viennent d'Amérique du Nord, d'Europe, de Chine et du Japon. Par ailleurs, il y a un consensus sur le fait que les fruits et légumes sont protecteurs. Des études de cohorte récentes dans toutes les régions géographiques du monde, incluant l'Amérique du Sud, le Moyen-Orient, l'Afrique et l'Asie du Sud, montrent :

- que des apports modérés de produits laitiers complets, de viande non transformée, de poisson et de fruits oléagineux sont protecteurs ;
- que les féculents en grosse quantité sont nocifs.

Le but de l'étude était de construire et de valider un outil évaluant la qualité de l'alimentation chez 218 000 personnes, outil qui serait applicable universellement. Quatre registres ont été utilisés : PURE, ONTARGET/TRANSCEND, INTERHEART et INTERSTROKE.

Dans l'étude PURE, il y a un risque moindre de décès avec l'ingestion de

légumes, de fruits, de légumineuses, de fruits oléagineux, de poisson, de produits laitiers, de viande rouge non transformée. Pour chaque catégorie d'aliment, le score était de 1 en cas de consommation faible, jusqu'à 5 en cas de consommation forte. Le score diététique total était la somme non pondérée. Il va de 7 à 35. La **figure 4** illustre bien ce que sont une alimentation malsaine et une alimentation saine.

Ce score a été étudié dans les registres ONTARGET/TRANSCEND, INTERHEART et INTERSTROKE, avec ajustement sur l'âge et le sexe, l'éducation, le tabagisme, l'activité physique, le diabète, la prise de statine ou de médicaments antihypertenseurs. Ce score d'alimentation saine dans PURE, comprenant des consommations élevées de fruits, de légumes, de fruits oléagineux, de légumineuses, de poisson, de produits laitiers et de viande, est associé à une moindre mortalité et à moins de maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux). Les résultats sont cohérents dans les quatre études internationales qui ont utilisé des plans d'étude différents et qui ont inclus au total 218 000 personnes dans 50 pays.

La conclusion des investigateurs est que certaines des constatations, notamment

en ce qui concerne les produits laitiers et la viande, diffèrent des conseils actuellement donnés, qui proviennent d'études plus anciennes et qui ont été réalisées surtout dans les pays développés.

■ ARRIVE

L'essai ARRIVE (*Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events*) a été présenté par JM. Gaziano à l'ESC et simultanément publié dans le *Lancet* [2]. C'est un essai randomisé, en double insu, contre placebo, multicentrique (Allemagne, Espagne, États-Unis, Irlande, Italie, Pologne, Royaume-Uni) portant sur l'efficacité et la sécurité de l'aspirine chez des sujets qui ont un risque modéré d'événement cardiovasculaire. Les sujets n'avaient pas d'antécédent de maladie cardiovasculaire ni de diabète, ils étaient considérés comme à risque modéré : le risque d'événement coronaire majeur à 10 ans était estimé à 10-20 %, ce qui correspond à un risque de maladie cardiovasculaire à 10 ans de 20-30 % :

- hommes âgés d'au moins 55 ans avec au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaire ;
- femmes âgées d'au moins 60 ans avec au moins 3 facteurs de risque cardiovasculaire.

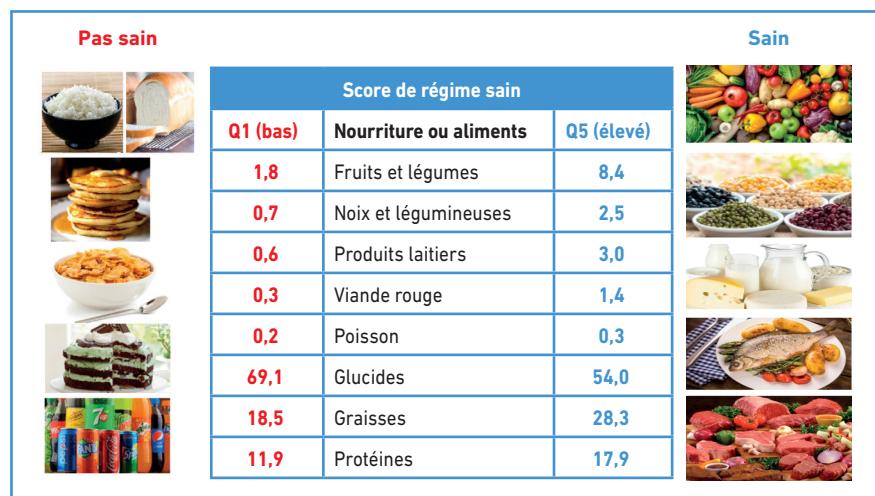


Fig. 4 : Alimentation malsaine et alimentation saine dans l'étude PURE.

L'année cardiologique

L'intervention consistait en 100 mg/jour d'aspirine ou de placebo. Le critère de jugement principal était une combinaison des décès de cause cardiovasculaire, des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux, des angors instables et des accidents ischémiques transitoires. La durée médiane du suivi a été de 5 ans. 6 270 patients ont été randomisés dans le groupe aspirine et 6 276 dans le groupe placebo. L'âge moyen était de 64 ans, 70 % des sujets étaient des hommes, 65 % avaient un traitement antihypertenseur, 58 % avaient une cholestérolémie élevée. Le taux d'événements a été bien moindre que ce qui était prévu : 8,6 % au lieu de 14 % selon le score de risque de maladie coronaire à 10 ans de Framingham et le score de risque de maladie cardiovasculaire à 10 ans de l'ACC/AHA.

Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes en termes de critère de jugement principal. Il y a eu 1 % d'hémorragies gastro-intestinales dans le groupe aspirine et 0,5 % dans le groupe placebo, soit un *hazard ratio* à 2,11 ($p = 0,0007$).

ASCEND

L'essai ASCEND (*A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*) est un essai en plan factoriel, de l'aspirine d'une part, des acides gras oméga 3 d'autre part, chez des sujets diabétiques, quel que soit le type de diabète, sans maladie cardiovasculaire à l'inclusion, et âgés d'au moins 40 ans, au Royaume-

Uni. L'essai a été publié dans le *New England Journal of Medicine* [3, 4].

15 480 patients ont été randomisés et ont pris 100 mg/jour d'aspirine ou de placebo d'une part, et une gélule par jour de 1 g d'acides gras oméga 3 ou de placebo d'autre part. Le suivi a été en moyenne de 7,4 ans. 94 % des sujets étaient des diabétiques de type 2, la durée médiane du diabète était de 7 ans, 62 % des sujets étaient hypertendus, 75 % avaient un traitement par statine, l'IMC moyen était de 31, l'hémoglobine glyquée de 7,2 %. Le critère de jugement principal était l'ensemble des événements vasculaires sévères : infarctus du myocarde non fatals, accidents vasculaires cérébraux ou accidents ischémiques transitoires non hémorragiques, décès cardiovasculaires, sauf les hémorragies intracrâniennes. Le critère de jugement en termes de sécurité était les hémorragies majeures : hémorragies intracrâniennes, hémorragies intra-oculaires menaçant la vue, hémorragies gastro-intestinales sévères ou autres hémorragies sévères.

L'aspirine n'a pas diminué le taux de cancers gastro-intestinaux ni de cancers de tout type. Il y a eu une réduction significative du taux d'événements vasculaires sévères : 8,5 % dans le groupe aspirine, 9,6 % dans le groupe placebo, soit un *rate ratio* à 0,88 ($p = 0,01$). Mais il y a eu aussi une augmentation significative du taux d'hémorragies majeures : 4,1 % *versus* 3,2 %, soit un *rate ratio* à 1,29 ($p = 0,003$). **Le bénéfice absolu en termes**

d'événements vasculaires sévères évités est largement contrebalancé par l'augmentation du taux d'hémorragies. Il n'y a pas de groupe dans lequel les bénéfices dépassaient les risques.

Il n'y a pas eu non plus de réduction significative du taux d'événements vasculaires sévères avec les acides gras oméga 3 : 8,9 % *versus* 9,2 % dans le groupe placebo, soit un *rate ratio* à 0,97 ($p = 0,55$).

BIBLIOGRAPHIE

1. BERWANGER O, SANTUCCI EV, DE BARROS E *et al.* Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome: The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2018;319:1331-1340.
2. GAZIANO JM, BROTONS C, COPPOLECCHIA R *et al.* Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2018;392:1036-1046.
3. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*, 2018.
4. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*, 2018.

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