

■ Éditorial

ESC 2019: de quelques surprises...

“Je n’espère rien, se disait-il, de sorte que si elle me réserve une surprise, ce sera un bénéfice net et, dans le cas contraire, je n’aurai rien perdu.”

~ Washington square, Henry James



F. DIÉVERT
ELSAN Clinique Villette, DUNKERQUE.

Plusieurs des résultats de travaux scientifiques présentés lors des sessions scientifiques de la Société européenne de cardiologie, tenues à Paris du samedi 31 août au mercredi 4 septembre 2019, ont été une surprise pour de nombreux observateurs.

Parmi les caractéristiques de ces surprises il y a le fait que :

- certains résultats n’ont pas encore d’explication rationnelle car ils sont issus d’un “effet sérendipité”, ce qui est le cas pour l’effet bénéfique de la dapagliflozine dans l’insuffisance cardiaque, démontré par l’étude DAPA-HF ;
- ils ont constitué un résultat inattendu, ce qui fut le cas pour l’étude ISAR-REACT 5 où le résultat est apparu inverse de celui qui servait d’hypothèse à l’étude, mais aussi pour partie pour une étude ayant préalablement suscité beaucoup d’espoir, l’étude PARAGON-HF dans laquelle le traitement évalué n’a pas permis d’améliorer le pronostic de l’insuffisance cardiaque à fraction d’éjection préservée, et aussi pour une étude pour laquelle un des éléments apportés n’était pas envisagé, ce qui fut le cas de l’attitude interventionniste différée dans l’étude COMPLETE pour laquelle les données préalables indiquaient une absence de bénéfice clinique ;
- le résultat sera complexe à intégrer à la pratique, ce qui est le cas pour l’étude ENTRUST-AF PCI, résultat qui ne peut être dissocié de l’analyse de ceux du groupe d’études évaluant une question similaire, les études PIONEER-AF PCI, RE-DUAL PCI et AUGUSTUS, la question étant celle de la meilleure stratégie antithrombotique chez des patients ayant une fibrillation atriale et ayant une angioplastie coronaire.

■ Sérendipité : l’étude DAPA-HF

Dans le traitement de l’insuffisance cardiaque à fraction d’éjection ventriculaire gauche altérée, il a fallu des années pour passer d’un modèle hémodynamique reposant sur les digitalo-diurétiques à un modèle mieux adapté, le modèle neuro-humoral, reposant sur les bloqueurs du système rénine-angiotensine aldostérone, les bêtabloquants et les molécules agissant par la voie des peptides natriurétiques. Les voies de recherche thérapeutique dans cette maladie s’appuient donc principalement sur ce nouveau modèle mais aussi sur l’expérimentation suscitant des théories pouvant faire envisager un bénéfice clinique avant d’évaluer cliniquement un traitement possible de cette maladie.

Et voilà que, par l’effet d’une décision de la FDA en 2008, les nouveaux traitements du diabète de type 2 doivent être évalués contre placebo. Et voilà qu’un traitement du diabète de type 2, initialement regardé avec une certaine ironie car son mécanisme d’action anti-hyperglycémiant est de faire uriner du glucose, démontre qu’il peut prévenir l’insuffisance cardiaque chez les diabétiques de type 2, et par là même réduire la mortalité totale de ces patients. Et voilà donc que, devant cet effet puis-

■ Éditorial

sant et concordant dans l'évaluation des molécules de cette classe particulière, les gliflozines, on se prend à rêver : ce traitement ne pourrait-il pas aussi améliorer le pronostic de patients ayant une insuffisance cardiaque, même s'ils n'ont pas de diabète ?

Et voilà que cette évaluation est faite. Et voilà que ce traitement dépasse tous les espoirs suscités en diminuant même la mortalité totale des patients ayant une insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée.

Et voilà donc un bel exemple de sérendipité mais qui, du coup, laisse une question béante : quel est le mécanisme du bénéfice de ce traitement ?

Il devient donc possible que la réponse à cette question ouvre un nouveau chapitre passionnant du traitement de l'insuffisance cardiaque. D'ores et déjà toutefois, la molécule évaluée ouvre une nouvelle voie thérapeutique bénéfique dans l'insuffisance cardiaque, à supposer que l'on puisse enfin en disposer en France...

■ Tiroirs : l'étude COMPLETE

L'étude COMPLETE démontre que, chez des patients ayant un infarctus du myocarde (IDM), traités par angioplastie primaire et ayant des lésions coronaires pluritronculaires, la revascularisation par angioplastie de toutes les lésions significatives est bénéfique par rapport à la pratique de la seule angioplastie primaire. Une des surprises suscitées par cette étude a été, d'une part, que le bénéfice est constaté même si la revascularisation complète est effectuée jusqu'à 45 jours après l'IDM et, d'autre part, que le bénéfice s'exprime par une réduction des récidives d'IDM.

Cependant, cette étude est à tiroirs, car elle prend en compte un groupe sélectionné de patients au sein de ceux ayant une maladie coronaire et elle leur applique un traitement lui aussi sélectionné (angioplastie plutôt que pontage

coronaire). Par ailleurs, elle ne tient pas compte de toutes les stratégies de prise en charge possibles des patients du groupe contrôle, ceux pour lesquels on sait qu'il y a des lésions pluritronculaires et qui, dans cette étude, ne devaient pas avoir de revascularisation, hors urgence justifiée.

■ Encore plus de tiroirs : ENTRUST-AF PCI

L'étude ENTRUST-AF PCI fait partie d'un groupe d'études évaluant comparativement diverses stratégies antithrombotiques chez des patients ayant une fibrillation atriale justifiant un anticoagulant et ayant eu récemment une angioplastie coronaire avec stent justifiant d'un traitement antiagrégant plaquettaire.

Il s'agit d'un groupe d'études ouvrant plusieurs tiroirs mais ne permettant pas de conclure sur la meilleure stratégie à adopter pour plusieurs raisons parmi lesquelles :

- le critère primaire de ces études, construites selon un protocole de non-infériorité, était un critère de sécurité (les hémorragies majeures) et la puissance de ces études a fait défaut pour évaluer le seul élément important dans le domaine des antithrombotiques : la balance bénéfice/risque ;
- les stratégies utilisées dans les groupes évalués ont été très diverses faisant varier tant le traitement antiagrégant que la dose du traitement anticoagulant.

■ Antithèse : ISAR-REACT 5

S'il faut parler de surprise, la plus grande a peut-être été celle suscitée par les résultats de l'étude ISAR-REACT 5. Cette étude, dont les limites sont toutefois importantes, montre qu'une stratégie de prise en charge d'un syndrome coronaire aigu (SCA) reposant sur le modèle de l'étude TRITON (avec notamment, dans le cas des SCA sans sus-décalage du segment ST, l'administration de prasugrel uniquement une fois l'anatomie

coronaire connue) apporte un bénéfice supérieur à une stratégie reposant sur le modèle de l'étude PLATO, avec l'administration d'emblée du ticagrelor, c'est-à-dire avant la coronarographie dans les SCA sans sus-décalage du segment ST.

Ce qui caractérise bien l'effet de surprise de ces résultats est le fait que les auteurs avaient bâti leur hypothèse d'évaluation sur une supériorité du modèle PLATO et que le résultat de l'étude montre l'inverse. Faudra-t-il modifier nos pratiques ou relativiser ce résultat du fait des limites de l'étude ? Faut-il en conclure que le prasugrel a un rapport bénéfice/risque supérieur à celui du ticagrelor ou plutôt que dans les SCA sans sus-décalage du segment ST le prétraitement est inutile voire néfaste ?

■ Défi : PARAGON-HF

Enfin, malgré les espoirs suscités par le développement d'une molécule originale, malgré un communiqué de presse préalable à la présentation des résultats suggérant que celui-ci était "presque positif", force est de reconnaître que le résultat de l'étude PARAGON-HF évaluant le sacubitril/valsartan contre le valsartan dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée est neutre. En d'autres termes, il ne permet pas de démontrer que la molécule évaluée apporte un bénéfice clinique dans cette maladie.

Il s'agit encore d'un échec ou plutôt d'un défi posé par cette maladie particulière. Mais la médecine est faite de défis, la science d'hypothèses qu'il faut évaluer et de méthodes dont la fiabilité doit être aussi évaluée et discutée afin de juger de la qualité de la démonstration.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Bouchara-Recordati, BMS, Boehringer-Ingelheim, Ménarini, MSD, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.