

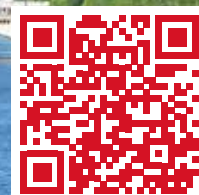
réalités

n° 348

CARDIOLOGIQUES

Comptes rendus ESC

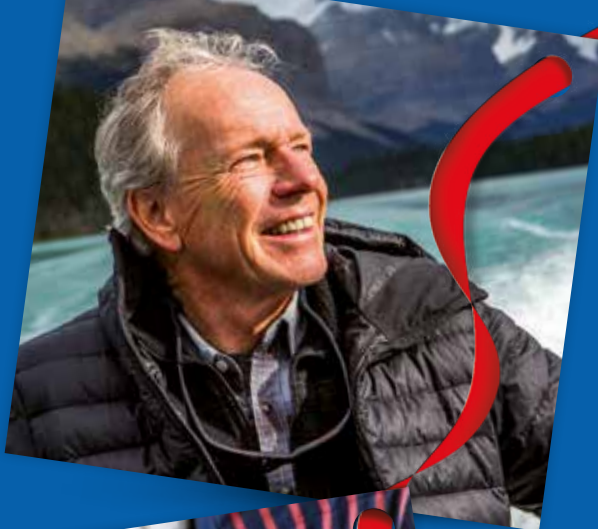
.....
Congrès de l'European Society of Cardiology
du 31 août au 4 septembre 2019, Paris



www.realites-cardiologiques.com

La FMC du cardiologue d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

UN PROFIL COMMUN



L'efficacité de l'association **diurétique** + **inhibiteur calcique**
en **1 comprimé par jour**.

NATRIXAM®

Indapamide 1,5 mg / Amlodipine 5 mg/10 mg

1^{RE} ASSOCIATION FIXE : ■ DIURÉTIQUE ■ INHIBITEUR CALCIQUE



Traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en traitement de substitution, chez des patients déjà contrôlés avec indapamide et amlodipine pris simultanément à la même posologie.

Avant de débuter le traitement antihypertenseur, la mise en place de mesures hygiénodététiques est recommandée.

Pour une information complète sur NATRIXAM®, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



■ 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.

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 R.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 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 R.J. Guillausseau,
Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche,
Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Iung,
Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche,
Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey,
Pr D. Loisan, 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. Brebilla-Perrot, Dr J. Chapman,
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Pr J. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana,
Dr L. Fermont, Dr J.M. Foulit, 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. Massoué,
Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak,
Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziand,
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

DIRECTEUR DE LA RÉDACTION

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: info@performances-medicales.com

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

A. Gulphe, D. Plaisance

IMPRIMERIE

Impression: bialec
23, allée des Grands Pâquis
54180 Heillecourt
Commission Paritaire: 0122 T 81117
ISSN: 1145-1955
Dépôt légal: 4^e trimestre 2019

Sommaire

Octobre 2019

n° 348



COMPTES RENDUS ESC

3 ÉDITORIAL

**ESC 2019:
de quelques surprises...**
F. Diévert

**6 DAPA-HF:
une histoire exceptionnelle...**
F. Diévert

**12 Que revasculariser et quand
chez le coronarien pluritronculaire
ayant un infarctus aigu
du myocarde ?
Les apports de l'étude COMPLETE**
F. Diévert

**18 L'étude ENTRUST-AF PCI:
quelle stratégie antithrombotique
après une angioplastie coronaire
avec stent en cas
de fibrillation atriale ?**
F. Diévert

**25 Étude ISAR-REACT 5
Dans le syndrome coronaire aigu,
une stratégie antithrombotique
de type PLATO n'est pas supérieure
à une stratégie antithrombotique
de type TRITON**
F. Diévert, T. Angoulvant

**30 L'étude PARAGON-HF:
le difficile traitement
de l'insuffisance cardiaque
à fraction d'éjection préservée**
F. Diévert

ASTUCES POUR L'ANALYSE CRITIQUE D'ARTICLE SCIENTIFIQUE

**34 Comment analyser les résultats
de l'analyse en sous-groupes d'une étude ?**
T. Pezel

Un bulletin d'abonnement est en page 11.

Image de couverture:
©ESB Professional@shutterstock.com

Comptes rendus ESC

DAPA-HF: une histoire exceptionnelle...

“Sérendipité. Rechercher quelque chose, trouver autre chose et réaliser que ce que vous avez trouvé convient mieux à vos besoins que ce que vous pensiez rechercher.”

~ Lawrence Block

La dapagliflozine, un traitement initialement destiné à la prise en charge du diabète de type 2, devient un traitement potentiellement majeur de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée, permettant d'en augmenter la survie. C'est le résultat principal de l'étude DAPA-HF.

→ F. DIÉVART

ELSAN Clinique Villette, DUNKERQUE.

C'est parce que la FDA a demandé qu'à partir de 2008 tous les nouveaux traitements du diabète de type 2 (DT2) soient évalués quant à leur sécurité cardiovasculaire (CV) que nous disposons d'un nouveau traitement majeur de l'insuffisance cardiaque, et ce, sans savoir encore quel est le mécanisme à l'origine d'un bénéfice clinique qui s'exprime par une diminution de la mortalité totale. L'histoire de l'étude DAPA-HF était ainsi inenvisageable par plusieurs aspects.

L'histoire de l'étude DAPA-HF est peu commune

1. Au départ, un quasi-scandale : un possible effet CV délétère de l'abaissement de la glycémie chez les diabétiques

En 2008, la coupe a probablement paru pleine pour la FDA, l'agence d'enregistrement des médicaments aux États-Unis. En effet, de nombreux éléments indiquaient qu'il était possible de diminuer la glycémie des patients ayant un DT2 tout en aggravant leur pronostic CV. Il en était ainsi des résultats de l'étude UGDP ayant montré une augmentation de la mortalité CV sous sulfamide par rapport à un placebo, et ce, dès les années 1960. Un même effet délétère

avait été constaté lors du développement du muraglitazar, dans les années 2000, et pourtant cette molécule diminuait la glycémie, augmentait le HDL, protégeait les îlots de Langerhans... Plus encore, dans un grand essai thérapeutique publié en 2008, l'étude ACCORD, il avait même été démontré qu'abaisser l'HbA1c autour de 6,4 % par rapport à la laisser autour de 7,5 % augmentait la mortalité totale. Mais c'est une méta-analyse parue en 2007 – qui indiquait qu'un traitement alors commercialisé pour le DT2, la rosiglitazone, pouvait augmenter la mortalité CV – qui semble avoir été l'élément majeur d'une décision prise fin 2008 par la FDA. Et, probablement car ce travail pouvait laisser envisager que la FDA n'avait pas rempli son rôle en autorisant la commercialisation d'un tel médicament.

Dès lors, cette agence promulguait une directive selon laquelle tous les nouveaux traitements destinés aux patients ayant un DT2 devaient démontrer leur sécurité CV, c'est-à-dire que, comparés à un placebo, ces traitements ne devaient pas augmenter de plus de 30 % le risque d'événements CV majeurs. Débutèrent alors des études dites "CVOT" (*pour CardioVascular Outcomes Trial*), évaluant contre placebo ces nouvelles molécules avec un protocole de non-infériorité et une marge supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % fixée à 1,30.

2. Ensuite, les surprises de l'évaluation des traitements du DT2

Plus de 20 études dites CVOT ont donc été débutées à partir de 2009 et les résultats d'une quinzaine d'entre elles sont disponibles fin 2019. Ils concernent 3 classes thérapeutiques destinées au traitement du DT2.

● Les gliptines ou inhibiteurs de la DPP-4

Les premiers résultats à nous parvenir dès 2013 furent ceux des études évaluant les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ou gliptines. Contre placebo, ces molécules sont apparues neutres en matière d'effet CV, satisfaisant aux critères de sécurité (définis par une marge supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % inférieure à 1,30). Les résultats de ces études suscitèrent toutefois des commentaires de deux ordres :

– le premier est qu'il était quand même dommageable dans des études ayant chacune enrôlé autour de 10 000 patients en moyenne, suivis pendant 2 à 5 ans, et dans lesquelles l'HbA1c était inférieure de 0,3 à 0,5 % dans les groupes traités par rapport aux groupes placebo, de ne constater aucun bénéfice CV. La réponse à cet argument fut de postuler qu'il fallait un long délai de traitement pour observer un bénéfice CV dans la prise en charge du DT2 ;

– le second commentaire était qu'alors que 3 molécules avaient un effet neutre sur tous les critères CV évalués, une autre gliptine, la saxagliptine, augmente significativement le risque d'insuffisance cardiaque. Première surprise, à l'intérieur d'une même classe et à baisse similaire d'HbA1c, une molécule destinée à traiter le DT2 peut avoir des effets délétères.

● Les agonistes du récepteur au GLP-1

Puis vint le moment de disposer des résultats des études évaluant les agonistes des récepteurs au *Glucagon Like Peptide* (arGLP1). Si les premières études furent neutres, satisfaisant aux critères de sécurité et reproduisant les

résultats obtenus avec les gliptines, en juin 2016 une nouvelle surprise attendait le domaine de la prise en charge du DT2 lorsque furent publiés les résultats de l'étude LEADER conduite avec le liraglutide. En effet, cette étude montra un bénéfice clinique significatif sur le critère primaire (réduction significative des décès CV, IDM et AVC), et plus encore, une réduction de la mortalité totale avec le liraglutide par rapport au placebo. Et ce, dans la même durée moyenne et avec une variation similaire d'HbA1c que celles enregistrées dans les études évaluant des iDPP4 et aux résultats neutres. La notion de durée prolongée pour observer un bénéfice lié à la diminution de la glycémie ne pouvait plus être un concept valide. Au total, parmi les 7 études ayant évalué des arGLP1, 4 ont eu un résultat exprimant un bénéfice sur le critère primaire et 3 ont eu un résultat neutre sur ce critère.

Et ainsi, à partir des études ayant évalué les iDPP4 et les arGLP1, on pourrait tout à la fois envisager qu'il n'y a pas d'effet classe (parmi les iDPP4 une molécule est délétère, les autres sont neutres et parmi les arGLP1, certaines molécules améliorent le pronostic CV d'autres non) et pas d'effet groupe thérapeutique (compris ici comme effet anti-hyperglycémiant), puisque l'effet constaté dans les diverses études (défavorable, neutre ou bénéfique) survient à diminution similaire de l'HbA1. En d'autres termes, la glycémie ne semble pas être un critère prédictif de l'effet d'un traitement destiné à la diminuer...

● Les gliflozines

En parallèle, il y eut le temps des études ayant évalué les inhibiteurs du sodium-glucose cotransporter de type 2 ou inhibiteurs du SGLT2 ou gliflozines. De fait, c'est préalablement à l'étude LEADER, et donc en octobre 2015, que fut publié le résultat d'une étude qui devait changer profondément la façon d'envisager le traitement du diabète puis le traitement de... l'insuffisance cardiaque.

En effet, dans l'étude EMPA-REG OUT-COME, une gliflozine, l'empagliflozine, évaluée selon le protocole de non-infériorité, montra qu'elle diminuait les événements du critère primaire évalué (les décès CV, IDM et AVC) et qu'elle diminuait aussi la mortalité totale : en octobre 2015, ce fut donc la première fois qu'il fut démontré qu'un traitement destiné à diminuer la glycémie peut réduire la mortalité totale de patients ayant un DT2 après plus de 50 ans d'évaluation du traitement du DT2 si l'on prend UGDP comme référence. Mais, là encore, surprise, l'effet bénéfique observé ne passait pas par une réduction des IDM ou des AVC, mais principalement par une réduction des décès CV liée à une réduction des décès par insuffisance cardiaque.

Puis, les 2 études suivantes ayant évalué une gliflozine, l'étude CANVAS et l'étude DECLARE, aboutirent au même résultat confirmant que les 3 gliflozines évaluées diminuent en moyenne de 30 % le risque d'insuffisance cardiaque, c'est-à-dire préviennent ce risque chez des patients ayant un DT2. Paradoxe, si l'effet des molécules est apparu homogène en matière de bénéfice clinique, dans l'un des essais (l'étude CANVAS) ayant évalué la canagliflozine, il a été enregistré une augmentation significative des amputations des membres inférieurs sous traitement par rapport au placebo.

Ces éléments renforcent donc les conclusions proposées au paragraphe précédent et orientent vers une conclusion simple : **le traitement du diabète de type 2 ne semble pas être une affaire de glycémie car la variation de celle-ci ne permet pas de prévoir l'effet des traitements qui la font varier ni être une affaire de classe thérapeutique, mais semble être essentiellement une affaire de molécule.**

Toujours est-il que le fait qu'il a été démontré que les gliflozines peuvent réduire le risque d'insuffisance cardiaque

Comptes rendus ESC

a suscité deux nouvelles voies de recherche.

>>> Vers l'évaluation des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque

La première voie est d'essayer de comprendre par quel mécanisme ce bénéfice est obtenu. Cette recherche a été faite en analysant des critères intermédiaires dans les essais thérapeutiques (poids, pression artérielle, volume plasmatique...) et par des travaux de recherche fondamentale. La synthèse de l'ensemble de ces travaux est qu'il y a aujourd'hui une bonne dizaine d'hypothèses mécanistiques mais aucune n'est validée. Plusieurs essais thérapeutiques sont en cours afin d'évaluer des critères intermédiaires de prise en charge de l'insuffisance cardiaque pour tenter de comprendre le mécanisme du bénéfice des gliflozines (**tableau I**).

La deuxième voie de recherche a été essentiellement clinique. Dès lors que les gliflozines ont un effet puissant sur le risque d'insuffisance cardiaque de patients ayant un DT2, dès lors que cet effet paraît indépendant de la variation glycémique obtenue, ces molécules ne permettraient-elles pas d'améliorer le pronostic de patients ayant une insuffisance cardiaque avérée, qu'ils soient ou non diabétiques, voire plus, que leur insuffisance cardiaque soit à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée ou non ?

C'est ainsi que plusieurs laboratoires commercialisant des gliflozines ont permis que soient débutés des essais thérapeutiques contrôlés évaluant des gliflozines contre placebo (voir **tableau I**) dont l'étude DAPA-HF (dont les résultats ont été présentés lors de l'ESC et publiés dans le *New England Journal of Medicine* le 19 septembre 2019).

Parmi les études en cours évaluant des gliflozines chez des patients ayant une insuffisance cardiaque, l'évaluation peut porter chez des patients ayant un DT2 ou n'en ayant pas, chez des patients ayant

une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée ou préservée et 5 études évaluent des critères majeurs (décès CV ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque) en critère principal, la mortalité totale faisant partie des critères secondaires : les études EMPEROR-Reduced et EMPEROR-Preserved évaluant l'empagliflozine, les études DAPA-HF et DELIVER évaluant la dapagliflozine et l'étude SOLOIST-WHF évaluant la sotaligliflozine. Ces études auront enrôlé au total plus de 20 000 patients et la totalité de leur résultats devrait être connue dans les 2 ans à venir.

■ L'étude DAPA-HF

L'étude DAPA-HF a donc évalué si la dapagliflozine peut améliorer le pronostic de patients ayant une insuffisance cardiaque à FEVG altérée, qu'ils aient ou non un DT2.

1. Protocole

Les points importants à retenir concernant le protocole de cette étude sont les suivants :

- DAPA-HF a été un essai thérapeutique contrôlé conduit en double aveugle contre placebo ;
- la molécule évaluée, la dapagliflozine, l'a été à dose fixe en une prise par jour : 10 mg par jour ;
- les patients inclus pouvaient ou non avoir un DT2 ;
- ils devaient avoir une insuffisance cardiaque symptomatique avec une FEVG < 40 % et une élévation du NT-proBNP (≥ 600 pg/mL ou ≥ 400 pg/mL en cas d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque lors des 12 mois précédents ou ≥ 900 pg/mL en cas de fibrillation ou flutter atrial) ;
- le critère primaire évalué était composé des décès CV et d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque, cette dernière étant définie par une hospitalisation non programmée pour une insuffisance cardiaque ou par une consultation en

urgence pour une insuffisance cardiaque justifiant d'un traitement intraveineux ;

- l'hypothèse évaluée était celle d'une réduction du risque, postulée à 20 %, conduisant à inclure 4 500 patients pour obtenir une puissance de 90 % avec un taux d'événements de 11 % dans le groupe contrôle ;
- l'étude a été conduite par les événements ($n = 844$) avec une analyse hiérarchisée des critères secondaires et l'analyse des résultats a été faite en intention de traiter.

2. Résultats

Les points importants à retenir concernant les résultats sont les suivants :

- 4 744 patients ont été inclus ;
- ils étaient âgés en moyenne de 66 ans ;
- 42 % étaient diabétiques, 40 % avaient une fibrillation atriale et la FEVG était en moyenne à 31 % ;
- ils recevaient un traitement de l'insuffisance cardiaque adapté aux preuves de bénéfice clinique (IEC ou ARA2 ou sacubitril/valsartan : 93 % ; bêta-bloquants : 96 % ; antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes : 71 % ; diurétiques : 93 %) ;
- le suivi médian a été de 18,2 mois pendant lesquels 888 événements du critère primaire sont survenus ;
- il y a eu 386 événements (16,3 %) du critère primaire dans le groupe sous dapagliflozine et 502 (21,2 %) dans le groupe sous placebo (**fig. 1**), soit une diminution significative et relative du risque de 26 % (HR : 0,74 ; IC 95 % : 0,65-0,85 ; $p < 0,00001$) ;
- la dissociation des courbes de Kaplan-Meier des événements du critère primaire a été précoce, effective avant le 3^e mois de suivi ;
- en tenant compte de l'analyse hiérarchisée prédéfinie, tous les principaux critères secondaires évalués ont été significativement diminués (**fig. 2**) ;
- il y a eu une diminution significative de la mortalité totale (HR : 0,83 ; IC 95 % : 0,71-0,97 ; $p = 0,02$) ;
- les résultats sur le critère principal ont été homogènes que les patients aient eu

Études par molécule	Nombre de patients inclus (réel ou prévu)	Durée prévue (mois)	Maladie	Objectif primaire	Date prévue ou aboutie des résultats
Empagliflozine					
RECEDE-HF	34	1,5	ICFEA	Natriurèse	2019
EMBRACE-HF	60	3	ICFEA ou ICFEP	Pression artérielle pulmonaire	2019
Empire HF	189	3	ICFEA	Variations du NT-proBNP	2019
EMPA-VISION	86	3	ICFEA ou ICFEP	Évolution du rapport PCr/ATP	2019
EMPA-RESPONSE	80	1	IC aiguë	Dyspnée, poids, durée d'hospitalisation, peptides natriurétiques	2019
ELSI	84	3	ICFEA ou ICFEP	Concentration tissulaire en sodium	2019
EMPERIAL-Reduced	300	3	ICFEA	Capacité d'exercice par le test de marche de 6 minutes	2019
EMPERIAL-Preserved	300	3	ICFEP	Capacité d'exercice par le test de marche de 6 minutes	2019
SUGAR	130	10	DT2 et ICFEA	Volumes ventriculaires gauches	2020
EMMY	476	6,5	IDM aigu avec ou sans DT2	Peptides natriurétiques	2020
EMPA Acute HF	56	1	DT2 et IC aiguë	Débit cardiaque	2020
ERA HF	128	2	ICFEP	Pressions pulmonaires	2020
ERA TROPISM	80	6	ICFEP	Volumes ventriculaires gauches	2020
EMPA	50	1	DT2 et IC stable sous diurétiques	Natriurèse	2022
EMPEROR-Reduced	2 850	38	ICFEA	Décès CV et hospitalisations pour IC	2020
EMPEROR-Preserved	4 126	38	ICFEP	Décès CV et hospitalisations pour IC	2020
Dapagliflozine					
DEFINE-HF	250	3	DT2 et ICFEA	Peptides natriurétiques	Septembre 2019
PRESERVED-HF	320	3	DT2, IG et ICFEP	Peptides natriurétiques	2019
DAPA-HF	4 744	36	ICFEA	Décès CV et hospitalisations pour IC	Septembre 2019
DELIVER	4 700	33	ICFEP	Décès CV et hospitalisations pour IC	2021
Canagliflozine					
CANDLE	250	6	vs glimépiride DT2 et IC NYHA I à III	Peptides natriurétiques	2017
Sans acronyme	88	3	vs sitagliptine, DT2 et IC NYHA I à III	Pic de VO ₂	2019
Ertugliflozine					
ERTU-GLS	120	6	DT2 et IC stade B	Strain longitudinal	2020
ERADICATE-HF	36	3	DT2 et ICFEA ou ICFEP	Réabsorption sodique proximale	2021
Sotagliflozine					
SOLOIST-WHF	4 000	32	DT2 et IC	Décès CV et hospitalisations pour IC	2021
ICFEA : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée ; ICFEP : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée ; DT2 : diabète de type 2 ; IG : intolérance au glucose ; IC : insuffisance cardiaque ; CV : cardiovasculaire.					

Tableau I : Principales études évaluant des gliflozines chez des patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée ou préservée qu'ils aient ou non un diabète de type 2.

Comptes rendus ESC

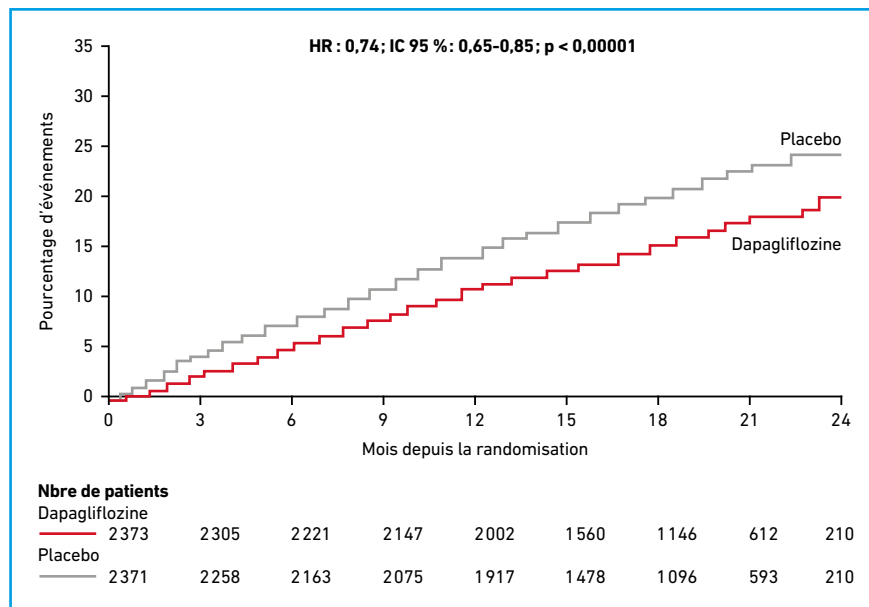


Fig. 1 : Étude DAPA-HF : résultats sur le critère principal (décès CV, hospitalisation ou consultation en urgence pour insuffisance cardiaque).

Critère	Dapagliflozine (n = 2373)	Placebo (n = 2371)	HR (IC 95 %)	Valeur de p
Décès CV, hospitalisation ou visite urgente pour IC	386 (16,3 %)	502 (21,2 %)	0,74 (0,65-0,85)	< 0,001
Hospitalisation ou visite urgente pour IC	237 (10,0 %)	326 (13,7 %)	0,70 (0,59-0,83)	< 0,001
Hospitalisation pour IC	231 (9,7 %)	318 (13,4 %)	0,70 (0,59-0,83)	< 0,001
Décès CV	227 (9,6 %)	273 (11,5 %)	0,82 (0,69-0,98)	0,03
Décès CV ou hospitalisation IC	382 (16,1 %)	495 (20,9 %)	0,75 (0,65-0,85)	< 0,001
Décès toutes causes	276 (11,6 %)	329 (13,9 %)	0,83 (0,71-0,97)	0,02*

0,4 0,8 1,0 1,2

Dapagliflozine meilleure Placebo meilleure

Fig. 2 : Étude DAPA HF : résultats sur les principaux critères évalués.

ou non un diabète à l'inclusion (patients avec diabète : HR : 0,75 ; IC 95 % : 0,63-0,90 ; patients sans diabète : HR : 0,73 ; IC 95 % : 0,60-0,88) ;

– il y a eu une amélioration de la qualité de vie à 8 mois sous dapagliflozine par rapport au placebo, telle qu'évaluée par le *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* ;

– il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant la survenue d'une insuffisance rénale, ni en ce qui concerne la survenue d'hypoglycémies, d'amputations des membres inférieurs ou de fractures.

Commentaires

Ainsi s'écrit l'histoire inattendue d'un nouveau traitement de l'insuffisance cardiaque :

– son effet bénéfique potentiel est apparu dans des essais qui n'étaient pas destinés à démontrer un bénéfice mais simplement une sécurité d'emploi chez des patients ayant un DT2 : l'objectif de son évaluation initiale n'était ainsi pas de démontrer un bénéfice quelconque mais seulement une absence d'effet CV délétère... ;

– une prévention du risque d'insuffisance cardiaque ayant été démontrée,

une évaluation dans l'insuffisance cardiaque avérée en a résulté sans que la raison de l'utilisation d'un tel traitement dans cette maladie ne repose sur un schéma physiopathologique préétabli, sans mécanisme d'action préalablement identifié comme potentiellement adapté à l'insuffisance cardiaque, pas de modèle hémodynamique ou neuro-humoral préalable ayant conduit à envisager dès le début qu'il pouvait s'agir d'un traitement de l'insuffisance cardiaque ;

– et, au total, un traitement qui diminue la mortalité totale, qui diminue le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et qui améliore la qualité de vie de patients ayant une insuffisance cardiaque à FEVG altérée et déjà traités de façon adaptée.

Conclusions en 6 questions

Quelles sont les questions maintenant posées ?

>>> La première est : quand disposerons-nous de ce traitement en France ? En effet, la France est un pays dans lequel aucune gliflozine n'était commercialisée à la date de la publication des résultats de l'étude DAPA-HF et ce, 3 ans après la publication des résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME. En d'autres termes, en France (mais il ne s'agit pas du seul pays dans ce cas), il est possible de traiter le diabète de type 2 avec des traitements dont l'effet clinique est inconnu (metformine, sulfamides, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase), neutre (glinides, gliptines, insulines, certains arGLP1) ou délétère (saxagliptine) mais, parmi les traitements bénéfiques, seulement avec certains arGLP1 (liraglutide, semaglutide, dulaglutide) mais pas avec les gliflozines.

>>> La deuxième est : si l'on disposait de ce traitement, quelle place aurait-il dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ? La réponse coule de source du fait de la chronologie de son développement dans l'insuffisance cardiaque : après les bloqueurs du système rénine-angiotensine,

Comptes rendus ESC

Que revasculariser et quand chez le coronarien pluritronculaire ayant un infarctus aigu du myocarde ? Les apports de l'étude COMPLETE

*“Il faut prendre des risques, il faut toujours prendre des risques.
Mais l'attente comporte aussi un risque.”*
~ Paul Desmarais (1927-2013)

L'étude COMPLETE indique qu'il y a un bénéfice à revasculariser précocement les artères coronaires ayant des lésions significatives et ce, au-delà de la seule revascularisation de la seule artère coupable, chez les patients ayant une maladie coronaire pluritronculaire et ayant un infarctus aigu du myocarde. Cette étude est la plus importante conduite pour évaluer la question de la revascularisation des pluritronculaires en phase précoce d'infarctus du myocarde et son résultat, dont la valeur est renforcée par certaines spécificités du protocole, devrait conduire à modifier les pratiques.

→ F. DIÉVART

ELSAN Clinique Villette, DUNKERQUE.

**La revascularisation
du coronarien pluritronculaire
faisant un infarctus
du myocarde : une
problématique,
et donc plusieurs problèmes**

La problématique de la revascularisation de toutes les artères coronaires sténosées et/ou occluses chez un patient venant d'avoir un infarctus aigu du myocarde (IDM) ou syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST comprend plusieurs problèmes : il y a d'abord un problème à tiroirs, celui des coronariens concernés, il y a aussi un problème qui intéresse le cardiologue spécialisé en cardiologie interventionnelle et le cardiologue praticien, c'est-à-dire celui qui prend en charge le patient au décours de l'IDM et, surtout, il y a un problème fait

de multiples questions (*fig. 1*). On parle donc bien plus d'une problématique que d'un problème.

1. Un problème à tiroirs

La question posée par la revascularisation de toutes les artères coronaires sténosées et/ou occluses chez un patient venant d'avoir un IDM est une question à tiroirs car, parmi les patients ayant une maladie coronaire, elle ne concerne que les patients venant d'avoir des douleurs d'IDM et ayant survécu jusqu'à ce que l'on connaisse leur anatomie coronaire, et chez lesquels une angioplastie primaire a été réussie (donc ceux pris en charge dans des délais courts) et chez lesquels on constate qu'au-delà de l'artère coronaire coupable au moins une autre artère coronaire est le siège d'une

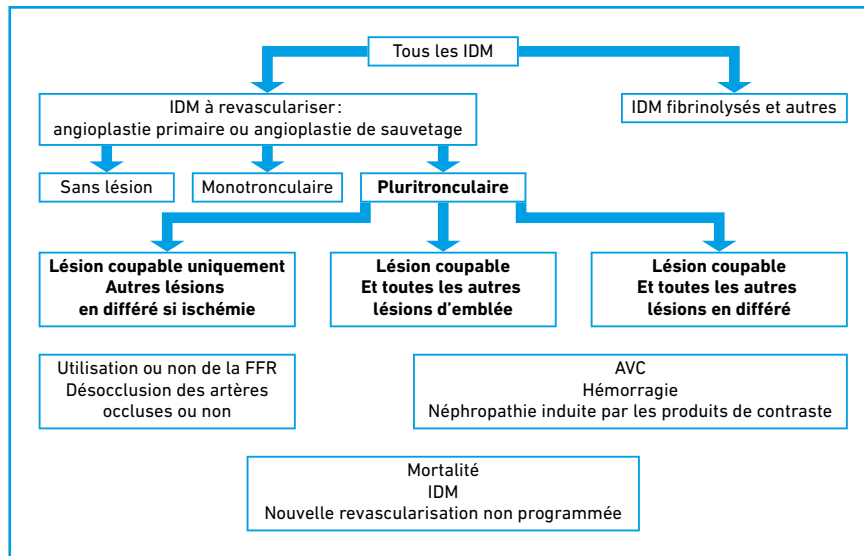


Fig. 1 : Illustration de quelques déterminants de la problématique de la revascularisation de toutes les lésions coronaires significatives chez un patient ayant eu une angioplastie primaire pour un IDM et ayant des lésions coronaires pluritonculaires.

sténose significative. Il s'agit donc d'un sous-groupe parmi les patients ayant eu un IDM, sous-groupe qui concerne entre 40 % et 50 % des patients ayant eu une angioplastie primaire selon les registres.

2. Un ou des problèmes pour le cardiologue interventionnel et le cardiologue praticien

Chez un patient venant d'avoir un IDM et ayant des lésions coronaires pluritonculaires, un des premiers cardiologues à se poser des questions relatives à la prise en charge est le cardiologue interventionnel, celui qui pratique la coronarographie. Parmi les questions qu'il peut se poser, il peut y avoir : dois-je ne traiter que l'artère coupable ? Dois-je traiter d'emblée toutes les lésions significatives en sus de l'artère coupable ? Dois-je le faire dans le même temps ou non ? Dois-je demander préalablement l'avis d'une équipe pluridisciplinaire (*Heart Team*) ? Dois-je envisager la chirurgie de pontage dans un certain délai après l'angioplastie primaire, notamment si le patient est diabétique ? Mon attitude thérapeutique doit-elle être la même si l'angioplastie primaire concerne une petite coronaire droite et si la sténose

restante concerne une artère interventriculaire antérieure (IVA) proximale de gros calibre et si la situation anatomique est l'inverse ? Si la lésion restante est complexe que dois-je faire ? Si l'angioplastie primaire a été longue et complexe, que dois-je faire ? Et si cette urgence arrive à 3 heures du matin après une journée surchargée plutôt qu'un matin en début de programme, ma prise en charge doit-elle être la même ?

L'implication du cardiologue praticien, c'est-à-dire celui qui voit le patient au décours de l'hospitalisation, dépendra alors de ce qui aura été fait et programmé durant la période hospitalière et notamment, en cas de non-revascularisation des autres artères sténosées, il pourra se poser quelques-unes des questions suivantes : dois-je réadresser systématiquement le patient au centre spécialisé pour une revascularisation par angioplastie ou pontage ? Ou ne dois-je le faire qu'après avoir recherché une ischémie myocardique ? Et alors, par quel moyen dois-je rechercher une ischémie compte tenu des possibilités logistiques, de la sensibilité et de la spécificité des examens disponibles rapidement ? Ne dois-je réadresser le patient qu'en cas de symptômes ?

3. Un problème à multiples questions

Comme on le voit, ce domaine, restreint à un sous-groupe de patients coronariens, est à l'origine de multiples questions qu'il est utile de résoudre afin d'améliorer le pronostic dans une situation où plusieurs marqueurs de risque sont présents, notamment la survenue récente d'un IDM et l'existence de lésions coronaires pluritonculaires.

Comme ce problème est à multiples questions complémentaires et pouvant dépendre l'une de l'autre, il est illusoire de penser qu'un seul essai, voire même que plusieurs essais, permettra ou permettront de déterminer la stratégie thérapeutique idéale tant est grand le nombre de cas de figure à envisager et de comparaisons de stratégies qu'il est possible d'évaluer. De ce fait, toute réponse apportée aux déterminants de cette problématique sera à la fois limitée, imparfaite et transitoire.

Dans les lignes qui suivent, nous allons reprendre quelques-unes de ces questions et quelques-unes des réponses disponibles avant d'envisager les apports de l'étude COMPLETE. Cette étude a évalué l'effet clinique d'une stratégie de revascularisation de toutes les artères sténosées comparativement à une stratégie de revascularisation de la seule artère coupable chez des patients ayant eu une angioplastie primaire pour la prise en charge d'un IDM et ayant des lésions pluritonculaires. Ses résultats ont été présentés lors des sessions scientifiques de 2019 de l'ESC et publiés simultanément dans le *New England Journal of Medicine*.

■ État des lieux

1. Les possibilités

La première donnée utile et validée dans la problématique envisagée est que la revascularisation de l'artère coupable d'un IDM améliore le pronostic

Comptes rendus ESC

du patient par rapport à une absence de revascularisation précoce de cette artère coupable.

À cela, s'ajoutent 3 notions complémentaires :

- plus le délai entre le début de la douleur de l'IDM et la revascularisation est court, meilleur est le pronostic lorsqu'il est exprimé en matière de mortalité totale;
- l'angioplastie coronaire, lorsqu'elle peut être faite rapidement, c'est-à-dire dans les 120 minutes suivant le début des douleurs et même après transfert du patient vers un centre adapté, apporte un bénéfice supérieur à la fibrinolyse;
- environ la moitié des patients traités par angioplastie primaire ont au moins une lésion sur une autre artère coronaire.

Partant de là, si un patient est pris en charge pour une angioplastie primaire, si celle-ci est réussie et s'il a des lésions pluritronculaires, que peuvent faire les cardiologues, quelles sont les options thérapeutiques envisageables ?

- dilater dans la foulée toutes les autres lésions coronaires ?
- dilater dans la foulée les autres lésions uniquement si la durée de l'angioplastie primaire n'a pas été trop longue et que le temps probable des autres angioplasties n'est pas estimé comme étant trop long lui non plus ?
- dilater en différé et en programmé toutes les autres lésions coronaires ? Mais alors quand ? Pendant l'hospitalisation initiale ou peu après ?
- utiliser la FFR pour juger de l'utilité de dilater (d'emblée ou secondairement) des lésions morphologiquement significatives ou intermédiaires ?
- évaluer préalablement à une revascularisation s'il y a une ischémie myocardique dans le territoire des artères sténosées ? Et alors par quel examen ? L'épreuve d'effort, tout en sachant qu'elle est très disponible mais peu spécifique, peu sensible et ne permet pas de déterminer le territoire en cause en cas d'ischémie ? La scintigraphie myocardique ? L'échocardiographie de stress ?

– et alors, ne pas proposer de revascularisation en l'absence d'ischémie, malgré les limites de sensibilité des examens utilisés, ou même en présence d'ischémie mais selon son importance et/ou le fait qu'elle soit cliniquement symptomatique ou non ?

– proposer une revascularisation en cas d'ischémie, malgré les limites de spécificité des examens utilisés ? Par angioplastie ou par pontage ?

– ne pas rechercher d'ischémie et ne proposer de revascularisation qu'en cas de symptômes apparaissant ou persistant sous un traitement adapté ?

2. Les évaluations

Comme on peut le constater, ce type de question peut ouvrir la porte à de multiples évaluations comparatives et les études effectuées dans ce domaine ne peuvent en évaluer que quelques-unes. Et encore leur sera-t-il reproché de ne pas avoir adopté, dans le groupe évalué ou dans le groupe contrôle, la bonne démarche, c'est-à-dire celle qui intuitivement aurait pu paraître la mieux adaptée...

● **De quelles études disposait-on avant la publication des résultats de l'étude COMPLETE ?** Si l'on excepte le cas de la prise en charge du choc cardiogénique chez le coronarien pluritronculaire en stade aigu d'IDM (et donc si l'on exclut l'étude CULPRIT-SHOCK), nous disposons de plusieurs registres et, depuis 2004, des résultats de 11 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 3 500 patients. L'analyse de ces essais thérapeutiques permet d'en constater les limites : faible puissance (320 patients en moyenne par étude, la plus petite ayant inclus 69 patients, la plus grande 885 patients), études effectuées en ouvert, hétérogénéité des prises en charge du fait des protocoles et notamment des modalités de prise en charge des groupes contrôle et de l'évolution des techniques en 20 ans, hétérogénéité des suivis (allant de 6 à 38 mois), deux études ayant au total inclus 600 patients

parmi les 3 500 du total ont eu un taux de croisement entre les groupes évalués compris entre 25 et 30 %... Par conséquent, il semble à première vue difficile de tirer une conclusion globale fiable de ces études, et ce surtout du fait que les premiers registres parus dans ce domaine ont semblé indiquer que la revascularisation complète pouvait être délétère. Faut-il prendre en compte les données de ces registres comme le reflet de ce que certains dénomment "la vie réelle" ?

Les essais thérapeutiques contrôlés disponibles ont fait l'objet de plusieurs méta-analyses, dont les deux qui paraissent les plus utiles par les renseignements complémentaires qu'elles apportent sont parues en 2018 (*JACC Cardiol Interv*, 2018;11:833-843 et *Clinical Epidemiology*, 2018;10:1037-1051). L'une a compris une méta-régression en fonction du temps écoulé entre l'IDM et la revascularisation, l'autre a compris une analyse en réseau afin de comparer les effets d'une revascularisation très précoce à une revascularisation différée et à l'absence de revascularisation.

● **Quels sont les enseignements apportés par ces méta-analyses ?** Le principal est que la revascularisation complète par angioplastie apparaît supérieure à l'absence de revascularisation ou à la revascularisation différée guidée par l'ischémie ou surtout par les symptômes. Mais ce résultat a plusieurs nuances.

>>> Une première nuance est que le bénéfice de la revascularisation n'apparaît significatif que si celle-ci a lieu précocement, c'est-à-dire dans le même temps que l'angioplastie primaire ou lors de l'hospitalisation initiale, sans bénéfice si elle est effectuée de façon systématique mais différée. Une des deux méta-analyses indique même que, si la revascularisation complète est très précoce, le risque de récurrence d'IDM serait significativement diminué. Si le résultat global des 2 méta-analyses est concordant et en faveur d'un bénéfice dépendant de la précocité de la revascularisation

et si l'une indique un bénéfice en matière de réduction du risque d'IDM, il y a ici une limite potentielle au résultat global favorable obtenu : il est en effet envisageable qu'il puisse y avoir un bénéfice à la prise en charge précoce par rapport à la prise en charge différée du fait d'un biais. Le cardiologue interventionnel peut choisir de différer la revascularisation de patients dont l'angioplastie primaire a été complexe et longue et/ou dont les lésions restantes sont complexes. De ce fait, ce pourrait donc être l'état coronarien du patient qui explique l'absence de bénéfice (voire dans un des deux travaux l'effet potentiellement délétère) de la revascularisation différée plutôt que le caractère différé de celle-ci par rapport à son caractère précoce.

>>> Une seconde nuance est aussi utile à prendre en compte : en considérant l'ensemble des études et, indépendamment du délai de la revascularisation complète, un bénéfice est observé essentiellement en incluant dans le critère évalué la nécessité d'une nouvelle revascularisation coronaire et les résultats ne sont pas significatifs en matière de mortalité ou de réduction du risque de nouvel IDM. Il est donc possible d'objecter au résultat favorable de ces études qu'il découle principalement d'un effet bénéfique sur un critère non pertinent (la nécessité d'une nouvelle revascularisation), et ce, alors que les médecins savent que dans le groupe contrôle le patient a une maladie pluritronculaire non revascularisée. De ce fait, ils auront probablement davantage tendance à proposer chez ces patients une revascularisation dès l'apparition d'une ischémie ou de symptômes, même atypiques, augmentant ainsi le taux de revascularisation dans le groupe contrôle.

■ Apports a priori de l'étude COMPLETE

C'est à certains des problèmes apparus dans ces évaluations que l'étude COMPLETE a voulu répondre par les modalités de son protocole.

>>> Premier problème : le manque de puissance. Afin d'y pallier, l'étude COMPLETE a inclus plus de 4 000 patients, c'est-à-dire plus que l'ensemble des études jusqu'ici effectuées.

>>> Deuxième problème : le critère d'évaluation pertinent. Afin d'y pallier, le principal critère primaire de l'étude COMPLETE a compris uniquement les décès cardiovasculaires (CV) et les nouveaux IDM. Toutefois, un second critère primaire a compris les décès CV, les nouveaux IDM et les revascularisations coronaires induites par une ischémie, mais l'analyse statistique a été établie pour prendre en compte ces 2 critères et leur pertinence respective. Ainsi, sur le plan statistique, pour qu'une réduction postulée du risque d'événements du principal critère primaire de 20 % soit significative et en envisageant un taux annuel d'événements de 6,0 % dans le groupe contrôle, il a été conclu qu'il fallait enrôler 3 900 patients dans l'étude. Le suivi devait alors être en moyenne de 3 ans, mais pas inférieur à 2 ans. Du fait de l'existence de 2 critères primaires, la valeur de p a été ajustée comme devant être inférieure à 0,045 pour le principal critère et inférieure à 0,0119 pour le second. D'autres critères ayant une certaine pertinence ont aussi été évalués, notamment des critères de sécurité comprenant les hémorragies majeures et les altérations de la fonction rénale induites par les produits de contraste iodés (NIPCI).

>>> Troisième problème : un bénéfice clinique qui pourrait être fonction du délai entre l'angioplastie primaire et la revascularisation complète et donc le biais potentiel du choix du médecin face à l'anatomie coronaire pour déterminer ce délai. Pour y pallier, la stratégie de prise en charge était décidée par un algorithme informatique avant la randomisation :

- 1^{re} étape : patient inclus dans le groupe intervention ou dans le groupe contrôle ;
- 2^{de} étape : si le patient était inclus dans le groupe intervention, revascularisation complète précoce (c'est-à-dire d'emblée

ou avant la sortie de l'hôpital) ou revascularisation complète différée, c'est-à-dire après la sortie d'hospitalisation initiale mais sans dépasser 45 jours par rapport à la réalisation de l'angioplastie primaire.

>>> Quatrième problème : la durée de suivi pour qu'un bénéfice apparaisse. Si la revascularisation complète dans la situation clinique évaluée peut améliorer le pronostic en matière de décès CV et de nouvel IDM, et ce, en excluant les nouvelles revascularisations, il est vraisemblable qu'un tel effet ne puisse apparaître en quelques mois et qu'un suivi suffisant est nécessaire pour constater un tel effet. L'étude COMPLETE a donc pris en compte un suivi prolongé des patients : 3 ans.

■ L'étude COMPLETE

L'étude COMPLETE a donc eu comme objectif d'évaluer si l'angioplastie systématique de toutes les lésions coronaires significatives (précoce ou différée) en sus de l'angioplastie réussie de la seule lésion coupable (angioplastie primaire ou de sauvetage) par rapport à l'angioplastie réussie de la seule lésion coupable (angioplastie primaire ou de sauvetage) depuis moins de 72 heures chez des patients ayant un IDM réduit le risque de décès CV et de récurrence d'IDM à 3 ans.

1. Protocole

Outre les éléments précisés précédemment, les points importants à retenir concernant le protocole de cette étude sont les suivants :

- COMPLETE a été un essai thérapeutique contrôlé, randomisé et conduit en ouvert ;
- il a inclus des patients devant avoir eu une angioplastie primaire (ou de sauvetage) de la lésion coupable d'un IDM réussie et depuis moins de 72 heures ;
- ces patients devaient avoir au moins une lésion coronaire significative (degré de sténose au moins égal à 70 % ou compris

Comptes rendus ESC

entre 50 et 69 % et alors associé à un résultat de FFR inférieur à 0,80) et autre que celle de la lésion coupable, susceptible d'être traitée par une angioplastie coronaire. Cette lésion devait être située dans un vaisseau de plus de 2,5 mm de diamètre et ne pas avoir été stentée lors de la prise en charge de la lésion coupable ;

– dans le groupe intervention, les patients devaient avoir une revascularisation par angioplastie de toutes les lésions coronaires significatives, qu'elles soient symptomatiques ou non, ischémiantes ou non ;

– dans le groupe intervention, le délai entre l'angioplastie primaire et la revascularisation complète était décidé aléatoirement avant la randomisation comme devant être soit précoce (pendant la phase hospitalière), soit différé, c'est-à-dire après la sortie de l'hospitalisation initiale mais en tout cas moins de 45 jours après l'angioplastie primaire ;

– dans le groupe contrôle, les patients ne devaient pas avoir d'angioplastie des lésions significatives, même s'il était documenté une ischémie myocardique lors d'un examen non invasif ultérieur ;

– il y avait 2 critères primaires évalués : le principal comprenait les décès CV et les nouveaux IDM, le second comprenait les décès CV, les nouveaux IDM et les revascularisations coronaires induites par une ischémie.

2. Résultats

Les points importants à retenir concernant les résultats de l'étude COMPLETE sont les suivants :

– 4 041 patients ont été inclus dans l'étude ;

– il étaient âgés en moyenne de 62 ans et 19 % avaient un diabète ;

– dans le groupe intervention, le temps médian entre la randomisation et la revascularisation a été de 1 jour (fourchette interquartile [FIQ] : 1 à 3) pour les 1 285 patients ayant eu la revascularisation durant l'hospitalisation initiale et de 23 jours (FIQ : 12,5 à 33,5) pour les 596 patients ayant eu la revascularisation complète après la sortie hospitalière ;

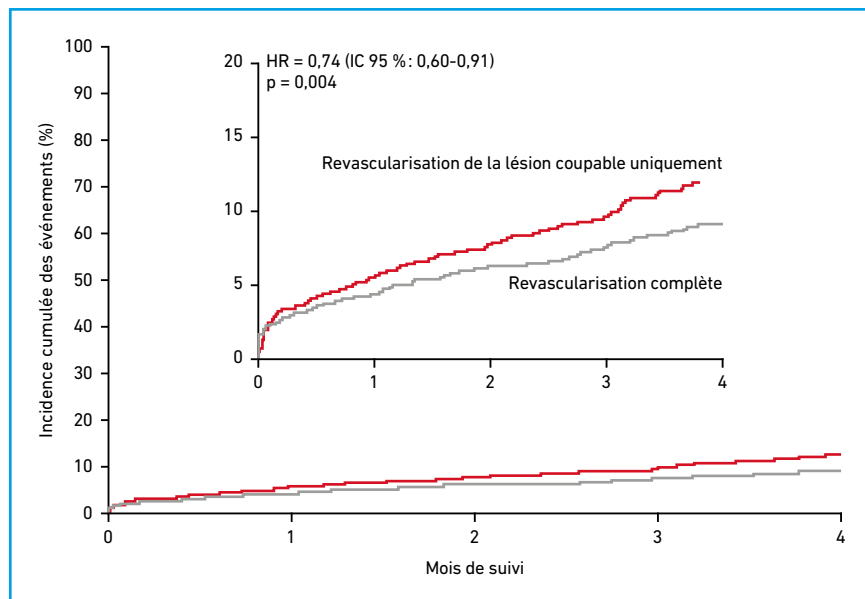


Fig. 2 : Étude COMPLETE. Résultat sur le principal critère primaire (décès CV et IDM).

– le suivi moyen a été de 36,2 mois ;

– un événement du principal critère primaire est survenu chez 158 patients (7,8 %) du groupe revascularisation complète et chez 213 patients (10,5 %) du groupe contrôle, soit donc une réduction relative significative du risque de 26 % (HR : 0,74 ; IC 95 % : 0,60-0,91 ; p = 0,004) (fig. 2) ;

– ce résultat est principalement dû à une réduction du risque de nouvel IDM (5,4 vs 7,9 % ; HR : 0,68 ; IC 95 % : 0,53-0,86) sans effet significatif sur le risque de décès CV (2,9 vs 3,2 % ; HR : 0,93 ; IC 95 % : 0,65-1,32) ;

– il y a eu une réduction significative, de 49 % en valeur relative, des événements du second critère primaire dans le groupe intervention par rapport au groupe contrôle (incidences respectives de 8,9 et 16,7 % ; HR : 0,51 ; IC 95 % : 0,43-0,61 ; p < 0,001) ;

– il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant l'incidence des hémorragies majeures ou des NIPCI ;

– le résultat a été homogène entre le groupe de patients ayant eu une revascularisation complète pendant l'hospitalisation initiale et le groupe l'ayant eue après la sortie de l'hôpital ;

– le résultat n'a pas été inhomogène selon que les patients avaient ou non

un diabète à l'inclusion mais le nombre d'événements dans le sous-groupe des diabétiques a été faible (103).

■ Commentaires

De par son protocole, et malgré ses limites, l'étude COMPLETE paraît apporter 3 enseignements :

– la revascularisation complète des lésions coronaires significatives est bénéfique lors de la prise en charge d'un IDM chez un coronarien pluritronculaire par rapport à la revascularisation de la seule artère coupable ;

– ce bénéfice s'exprime par un critère clinique pertinent : la réduction du risque de nouvel IDM ;

– ce bénéfice est observé, que la revascularisation soit effectuée précocement ou de façon différée, mais en tout cas moins de 45 jours après la survenue de l'IDM.

Cette étude a quelques points forts qui tendent à renforcer la validité des résultats observés :

– grande population et taux élevé d'événements conférant une puissance adaptée au résultat observé ;

– choix préalablement à la randomisation du délai dans lequel sera effectuée la revascularisation complète limitant le biais de l'analyse en sous-groupe prenant en compte ce délai ;

– choix d'un critère primaire cliniquement pertinent.

Plusieurs limites sont toutefois à prendre en compte :

– la première est que l'étude a été effectuée en ouvert ce qui en limite la validité ;

– la seconde est que, d'une façon qui peut sembler surprenante, une revascularisation ne devait pas être proposée aux patients du groupe contrôle chez lesquels une ischémie myocardique était documentée. Est-ce ce dernier élément qui a fait évoluer le résultat vers une réduction significative des nouveaux IDM dans le groupe intervention ? Mais, dans ce cas, une des hypothèses soulevées par les auteurs de l'étude dès leur introduction ne serait-elle pas confortée ? En effet, les auteurs indiquent que, lorsqu'il y a plusieurs lésions coronaires chez un patient ayant un IDM, les plaques d'athérome pourraient être soit stables, soit instables, et que dans la deuxième hypothèse, les traiter par angioplastie permettrait peut-être de les stabiliser, évitant un IDM ultérieur. En ne

proposant pas de revascularisation dans le groupe contrôle, cette étude tend donc à renforcer, sans la démontrer toutefois, la valeur d'une telle hypothèse.

■ Conclusion

L'étude COMPLETE incite à proposer une revascularisation par angioplastie de toutes les sténoses coronaires significatives chez un patient ayant eu une angioplastie primaire réussie lors de la prise en charge d'un IDM. Elle incite à ne pas obtenir de preuve d'ischémie et à ne pas attendre qu'il y ait des symptômes angoreux pour proposer cette revascularisation.

La revascularisation peut être effectuée d'emblée, c'est-à-dire lors de l'angioplastie primaire, ou précocement, c'est-à-dire lors de la phase hospitalière, ou de façon différée, c'est-à-dire dans les 45 jours qui suivent l'angioplastie primaire, avec un bénéfice qui paraît équivalent.

En cela, cette étude doit conduire à modifier les pratiques tant du cardiologue interventionnel que du cardiologue praticien. Ce dernier doit ainsi adresser rapidement un patient pluritronculaire pour

revascularisation au centre spécifique, si celle-ci n'a pas été faite ou programmée, et ce, sans effectuer d'examen à la recherche d'une ischémie myocardique.

Les recommandations pour la prise en charge de l'IDM vont probablement proposer prochainement une pratique allant dans cette voie, et ce d'autant qu'il n'y aura probablement plus d'essais de grande ampleur pour évaluer le principe de la revascularisation complète. En la matière, le principal essai en cours, l'étude FULL REVASC devant inclure 4 000 patients, évalue une question technique associée, celle de l'apport de la FFR systématique à la pratique de la revascularisation complète.

POUR EN SAVOIR PLUS :

MEHTA SR, WOOD DA, STOREY RF *et al.* Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction. *NEJM*, 2019;381:1411-1421.

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.

■ Comptes rendus ESC

L'étude ENTRUST-AF PCI : quelle stratégie antithrombotique après une angioplastie coronaire avec stent en cas de fibrillation atriale ?

*“La complexité laisse vite place à l'erreur, et dans l'erreur, nous sommes toujours victimes de préjugés.”
~ Genesis, Bernard Beckett*

L'étude ENTRUST-AF PCI montre que, chez des patients ayant une fibrillation atriale nécessitant un traitement anticoagulant et venant d'avoir une angioplastie coronaire avec stent, l'utilisation d'edoxaban associée à un antiagrégant plaquettaire du groupe des antagonistes du récepteur P2Y12 et sans aspirine n'est pas inférieure à l'utilisation d'un antivitamine K associée à de l'aspirine et un antagoniste du récepteur P2Y12 en matière de risque hémorragique à 12 mois.

Cette étude clôt un cycle de 4 essais thérapeutiques contrôlés ayant eu comme objectif principal de tenter d'évaluer la meilleure stratégie antithrombotique chez des patients ayant une fibrillation atriale nécessitant un anticoagulant et venant d'avoir une angioplastie coronaire avec stent.

→ **F. DIÉVART**
ELSAN Clinique Villette, DUNKERQUE.

Les résultats de l'étude ENTRUST-AF PCI ont été présentés lors des sessions scientifiques de la Société européenne de cardiologie (ESC) en septembre 2019, conjointement à leur publication dans le *Lancet*. Cet essai thérapeutique contrôlé avait comme objectif d'évaluer si une stratégie antithrombotique reposant sur un anticoagulant oral direct (AOD), l'edoxaban, à 60 mg par jour, associé à un antiagrégant plaquettaire du groupe des antagonistes du récepteur P2Y12, n'est pas inférieure à celle reposant sur un AVK associé à 2 antiagrégants plaquettaires, en matière de risque hémorragique à 12 mois, chez des patients ayant une fibrillation atriale (FA) et venant d'avoir une angioplastie coronaire avec stent. Faisant partie d'un groupe de 4 études aux critères pri-

maires et groupes contrôles similaires, l'analyse des résultats sera faite en prenant en compte l'ensemble de ces 4 études, dénommées par leur acronyme : PIONEER-AF PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS et ENTRUST-AF PCI.

Il est à noter qu'à la fin de leur présentation des résultats de l'étude ENTRUST-AF PCI lors de l'ESC, ses auteurs ont présenté les résultats d'une méta-analyse incluant ces 4 essais et évaluant certains critères. Les résultats de cette méta-analyse ne sont pas publiés mais seront pris en compte dans cet article.

■ Un groupe de 4 études

Avec l'étude ENTRUST-AF PCI s'achève un groupe de 4 études dont l'objectif était

de comparer diverses stratégies antithrombotiques chez des patients ayant une FA justifiant d'un traitement anticoagulant au long cours et venant d'avoir récemment une angioplastie coronaire avec un stent, que cette angioplastie soit programmée ou effectuée dans le cadre d'un syndrome coronaire aigu (SCA), et justifiant donc d'un traitement antiagrégant plaquettaire. Ces études s'inscrivent dans un groupe plus large permettant de juger de l'efficacité et de la sécurité des AOD chez des patients ayant une maladie coronaire, stable ou non, avec fibrillation atriale ou non, recevant ou non des antiagrégants plaquettaires (**fig. 1**).

Ces 4 études ont comme particularités communes le fait que :

- le groupe contrôle comprenait au moins 1 antivitamine K (AVK) et 2 antiagrégants plaquettaires, à l'exception de la moitié des patients du groupe contrôle de l'étude AUGUSTUS qui recevaient 1 AVK et un seul antiagrégant plaquettaire ;
- les groupes intervention comprenaient toujours 1 AOD dont la dose pouvait varier et être ainsi inférieure à celle validée dans la FA ;
- la randomisation des patients a toujours été effectuée après l'angioplastie coronaire et non avant ou pendant : il s'agissait donc d'évaluer une stratégie de long cours après angioplastie, sans interférer avec le protocole antithrombotique pré- ou per-angioplastie ;
- le critère primaire était constitué des hémorragies majeures avec toujours une hypothèse de non-infériorité du ou des groupes recevant l'AOD par rapport au groupe recevant l'AVK ;
- l'hypothèse principale étant une non-infériorité sur un critère de sécurité, toutes ces études ont individuellement manqué de puissance pour permettre une évaluation fiable de certains événements cliniques pertinents comme le risque d'AVC, ischémique ou embolique, et le risque d'infarctus du myocarde (IDM) ou de thrombose de stent ;
- la marge supérieure de non-infériorité était comprise selon les études entre 1,20 et 1,38, permettant d'inclure un

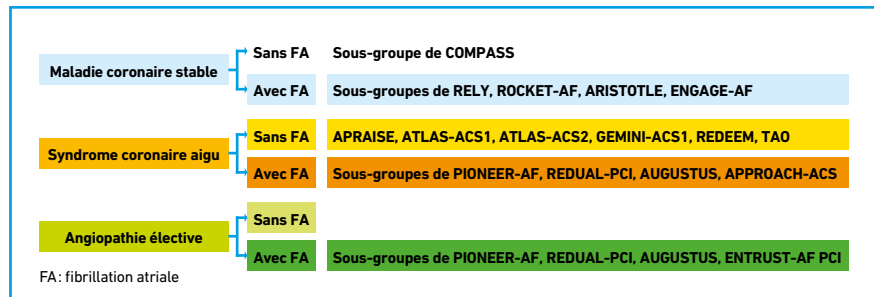


Fig. 1 : Étude permettant de juger de l'effet clinique des anticoagulants oraux directs dans la maladie coronaire.

relativement faible nombre de patients dans l'étude. Mais ces valeurs font considérer que l'on pouvait accepter que les stratégies évaluées aillent jusqu'à augmenter le risque hémorragique de 20 ou 38 % par rapport à la stratégie contrôle, tout en étant jugées non inférieures, en l'absence de supériorité démontrée.

Une fois ceci exposé, il paraît difficile de tirer des conclusions fiables et homogènes de ces études sur les diverses questions de pratique clinique qu'elles auraient pu contribuer à résoudre. En effet, si leurs résultats sont globalement homogènes, démontrant la non-infériorité et le plus souvent d'ailleurs la supériorité du ou des groupes recevant un AOD par rapport au groupe contrôle recevant l'AVK en matière de risque hémorragique, leurs protocoles, du moins dans les stratégies thérapeutiques comparées, sont très différents. Et ce, tant en matière de molécules, de doses et de durée qu'en matière de définition du risque hémorragique choisi comme critère primaire. Dans ce contexte, il semble que seule l'étude AUGUSTUS, par son protocole particulier, permette d'obtenir quelques réponses aux questions posées. Toutefois, son suivi moyen a été court et sa puissance limitée pour évaluer l'efficacité respective des stratégies comparées et donc le rapport bénéfice/risque de celles-ci.

■ Les 4 études

Les points importants à retenir concernant le protocole de ces 4 études – rapportées par ordre chronologique de publication – sont rappelés dans les lignes suivantes.

1. L'étude PIONEER-AF PCI

Dans l'étude PIONEER-AF PCI, effectuée en ouvert, la randomisation a conduit à obtenir 3 groupes différents définis par la stratégie antithrombotique appliquée. La randomisation devait être effectuée moins de 72 heures après le retrait du désilet une fois l'angioplastie effectuée.

Le groupe contrôle recevait une stratégie que l'on peut qualifier de classique comprenant un AVK (avec un INR cible entre 2 et 3) associé à de l'aspirine (75 à 100 mg/j) et du clopidogrel (75 mg/j). Ce dernier pouvait être maintenu 1, 6 ou 12 mois au choix des investigateurs selon la situation clinique (SCA ou non, stent actif ou non).

Un des 2 groupes intervention ne recevait que 2 antithrombotiques mais pendant la totalité des 12 mois de suivi : du rivaroxaban à 15 mg 1 fois par jour (soit une dose légèrement moindre que celle proposée dans le traitement de la FA) et du clopidogrel à 75 mg/j. Le second groupe intervention recevait une dose moindre d'AOD que celle préconisée dans la FA (mais qui est celle validée comme bénéfique dans la maladie athéromotique par l'étude COMPASS et par l'étude ATLAS) et il recevait donc du rivaroxaban à la dose de 2,5 mg 2 fois par jour, associé à de l'aspirine (75 à 100 mg/j) et du clopidogrel (75 mg/j). Ce dernier pouvait être maintenu 1, 6 ou 12 mois au choix des investigateurs selon la situation clinique (SCA ou non, stent actif ou non).

L'étude a enrôlé 2 124 patients et le critère primaire comprenait les hémorragies

Comptes rendus ESC

majeures et mineures selon la définition TIMI et les hémorragies justifiant une prise en charge clinique. La marge de non-infériorité avait été fixée à 1,20.

L'incidence des événements du critère primaire a été de 26,7 % dans le groupe contrôle à 1 an et tant la non-infériorité que la supériorité ont été démontrées dans les 2 groupes intervention (en tenant compte de la valeur de p pour une double comparaison).

2. L'étude RE-DUAL PCI

Comme dans l'étude précédente, dans l'étude RE-DUAL PCI, effectuée en ouvert, la randomisation a conduit à obtenir 3 groupes définis par la stratégie antithrombotique appliquée. La randomisation devait être effectuée moins de 120 heures après l'angioplastie coronaire.

Le groupe contrôle était quasi similaire à celui de l'étude PIONEER et recevait donc un AVK (avec un INR cible entre 2 et 3) associé à de l'aspirine (75 à 100 mg/j) et à du clopidogrel (75 mg/j). La différence avec l'étude PIONEER était que ce traitement triple devait être maintenu au moins 6 mois pour laisser ensuite place à un traitement double comprenant au moins l'AVK et cela pendant 30 mois.

Les 2 autres groupes ne comprenaient qu'une bithérapie dont l'un des éléments était le clopidogrel, à 75 mg par jour, et l'autre du dabigatran. Ce qui différenciait ces 2 groupes était la dose de dabigatran qui devait être fixe dans chaque groupe : 110 mg 2 fois par jour dans l'un, 150 mg 2 fois par jour dans l'autre.

L'étude a enrôlé 2 725 patients et le critère primaire comprenait les hémorragies majeures en définition ISTH et les hémorragies non majeures mais cliniquement pertinentes. La marge de non-infériorité avait été fixée à 1,38.

L'incidence des événements du critère primaire a été de 26,9 % dans le groupe contrôle à 14 mois et tant la non-infériorité

que la supériorité ont été démontrées dans les 2 groupes intervention (en tenant compte de la valeur de p pour une double comparaison).

3. L'étude AUGUSTUS

Cette étude se distingue des 2 précédentes par plusieurs critères :

- elle a fait l'objet d'une double randomisation, la première en ouvert, la deuxième en double aveugle contre placebo ;
- elle n'a compris que 2 groupes dans chaque comparaison ;
- elle a inclus un plus grand nombre de patients ;
- elle a inclus des patients ayant un SCA, qu'ils aient ou non une angioplastie coronaire lors de leur prise en charge et, de fait, 23 % des patients inclus seront traités pharmacologiquement n'ayant ni angioplastie précoce ou élective.

Par protocole, tous les patients inclus devaient recevoir une thiénopyridine pendant au moins 6 mois. Ils devaient être randomisés dans l'étude dans les 14 jours suivant l'angioplastie coronaire. La première randomisation définissait 2 groupes, suivis en ouvert : l'un devant recevoir un AVK (avec un INR cible compris entre 2 et 3) et l'autre de l'apixaban à 5 mg 2 fois par jour. Les patients étaient de nouveau randomisés pour recevoir en double aveugle soit du placebo, soit de l'aspirine à 81 mg par jour.

L'étude a enrôlé 4 614 patients et le critère primaire comprenait les hémorragies majeures ou cliniquement significatives selon la définition ISTH à 6 mois. Une première comparaison, celle de la première randomisation en ouvert, reposait sur une hypothèse de non-infériorité, avec une marge supérieure à 1,20 (avec un test unilatéral à 97,5 % et une possibilité de passer à la supériorité). La seconde comparaison, celle de la deuxième randomisation en aveugle, reposait sur une hypothèse de supériorité du placebo. En d'autres termes il était postulé que l'incidence des hémorragies serait plus élevée sous aspirine que sous placebo.

>>> Concernant la première comparaison, apixaban et AVK, l'incidence des événements du critère primaire à 6 mois a été de 14,7 % dans le groupe contrôle et tant la non-infériorité que la supériorité ont été démontrées dans le groupe intervention (en tenant compte de la valeur de p pour une double comparaison).

>>> Concernant la seconde comparaison, aspirine et placebo, l'incidence des événements du critère primaire à 6 mois a été de 16,1 % dans le groupe sous aspirine et l'étude a validé la supériorité du placebo.

Les incidences des événements du critère primaire, exprimées en pourcentage par an et en prenant en compte les 4 sous-groupes possibles, ont été de 49,1 % dans le groupe AVK associé à l'aspirine, de 33,6 % dans le groupe apixaban associé à l'aspirine, de 26,7 % dans le groupe AVK sans aspirine et de 16,8 % dans le groupe apixaban sans aspirine. Les incidences à 6 mois sont présentées dans la **figure 2**.

Dans la première comparaison (**fig. 3**), apixaban contre AVK, le résultat sur le critère principal a été homogène, que les patients aient reçu l'aspirine (HR : 0,71 ; IC 95 % : 0,57-0,87) ou son placebo (HR : 0,65 ; IC 95 % : 0,49-0,86), qu'ils aient eu ou non une angioplastie coronaire (valeur de p pour l'interaction : 0,052).

Concernant les critères d'efficacité, tout en reconnaissant qu'il s'agit de critères secondaires, dans une étude ouverte avec double randomisation, plusieurs des événements ischémiques majeurs ont eu une incidence moindre dans le groupe sous AOD que dans le groupe sous AVK, mais il n'y a pas eu de différence de mortalité totale (151 décès au total) entre les groupes (**fig. 4**).

4. L'étude ENTRUST-AF PCI

Dans l'étude ENTRUST-AF PCI, effectuée en ouvert, la randomisation a conduit à obtenir 2 groupes définis par la stratégie

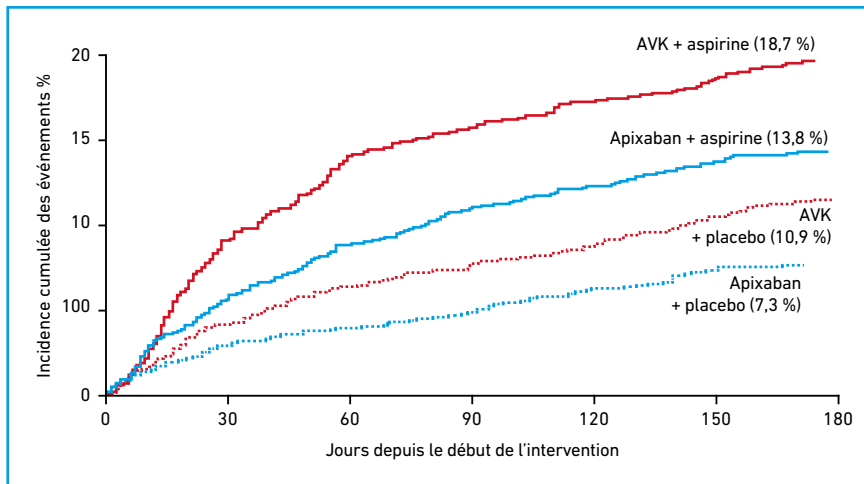


Fig. 2 : Étude AUGUSTUS: incidence à 6 mois des hémorragies majeures et cliniquement pertinentes dans chacun des 4 groupes.

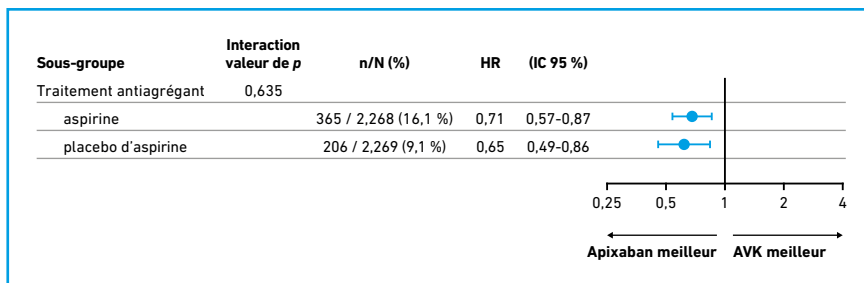


Fig. 3 : Étude AUGUSTUS: analyse en sous groupe, apixaban versus AVK, selon que les patients ont reçu ou non de l'aspirine. Résultat sur le critère primaire (hémorragies majeures ou cliniquement significatives selon la définition ISTH, à 6 mois).

antithrombotique appliquée. La randomisation devait être effectuée entre 4 heures et 5 jours après l'angioplastie.

Le groupe contrôle recevait une stratégie classique comprenant un AVK (avec un INR cible entre 2 et 3) associé à de l'aspirine (75 à 100 mg/j) et à du clopidogrel (75 mg/j). Ce dernier pouvait être maintenu 1 à 12 mois au choix des investigateurs selon la situation clinique (SCA ou non, stent actif ou non).

Le groupe intervention devait recevoir de l'edoxaban à 60 mg par jour et un antagoniste du récepteur P2Y12.

L'étude a enrôlé 1 506 patients et le critère primaire comprenait les hémorragies majeures selon la définition ISTH et les hémorragies cliniquement signifi-

catives à 12 mois. L'hypothèse évaluée reposait sur une non-infériorité (analysée en ITT) avec une marge supérieure à 1,20 qui, si elle était confirmée, pouvait conduire à évaluer la supériorité.

L'incidence des événements du critère primaire a été de 25,6 % dans le groupe contrôle à 1 an et seule la non-infériorité a été démontrée, mais pas la supériorité.

■ Enjeux et limites de ces études

Pour un clinicien, ces 4 études ont un enjeu principal : tenter de définir la meilleure stratégie possible de la prise en charge d'un patient ayant une FA justifiant un traitement anticoagulant et venant d'avoir une angioplastie coronaire avec stent.

Les deux situations cliniques, FA et angioplastie coronaire avec stent, justifient chacune de recourir à un traitement antithrombotique spécifique :

- pour la FA, un anticoagulant permettant de diminuer le risque embolique ;
- pour l'angioplastie coronaire avec stent, voire pour le SCA, une double antiagrégation plaquettaire (pendant 1 à 12 mois, selon le contexte clinique) pouvant permettre de réduire tout à la fois les risques d'IDM et de thrombose de stent per-procédure et différés.

Mais, sachant que le traitement anticoagulant n'est pas parfaitement adapté à prévenir les complications thrombotiques et ischémiques per-angioplastie coronaire, qu'elle soit programmée ou faite en urgence, et que le double traitement antiagrégant plaquettaire n'est pas parfaitement adapté à prévenir les complications emboliques de la FA, ces 3 traitements (1 anticoagulant et 2 antiagrégants plaquettaires), dans un objectif d'efficacité, sont le plus souvent associés chez les patients ayant à la fois une FA et une angioplastie coronaire avec stent. Le problème est que, si chacun remplit son rôle préventif spécifique, l'association de ces traitements augmente nettement le risque hémorragique et pose un potentiel problème de sécurité qui pourrait finir par annuler voire inverser le bénéfice espéré (**fig. 5**).

Peut-on par conséquent modifier cette stratégie thérapeutique pour garantir un rapport où le bénéfice l'emporte assurément sur le risque ? Et donc, quelle peut être la meilleure stratégie thérapeutique dans cette situation clinique compte tenu d'une efficacité nécessaire et d'un risque hémorragique potentiellement accru ? Ce raisonnement rend compte que la seule réponse possible est celle de l'évaluation d'un rapport bénéfice/risque. Or, aucune des études prises individuellement n'a eu la puissance suffisante pour évaluer ce rapport. Par ailleurs, aucune ne montre de différence de mortalité totale entre les groupes comparés. Dès lors, peut-on tirer des conclusions fiables de

Comptes rendus ESC

Critères	Apixiban (n = 2 306)	AVK (n = 2 308)	HR (IC 95 %)
Décès/événements ischémiques (%)	6,7	7,1	0,93 (0,75-1,16)
Décès (%)	3,3	3,2	1,03 (0,75-1,42)
Décès CV (%)	2,5	2,3	1,05 (0,72-1,52)
AVC (%)	0,6	1,1	0,50 (0,26-0,97)
Infarctus du myocarde (%)	3,1	3,5	0,89 (0,65-1,23)
Thromboses de stent définies ou probables (%)	0,6	0,8	0,77 (0,38-1,56)
Revascularisation urgentes (%)	1,7	1,9	0,90 (0,59-1,38)
Hospitalisations (%)	22,5	26,3	0,83 (0,74-0,93)

Fig. 4 : Étude AUGUSTUS : résultats apixiban versus warfarine sur les critères secondaires.

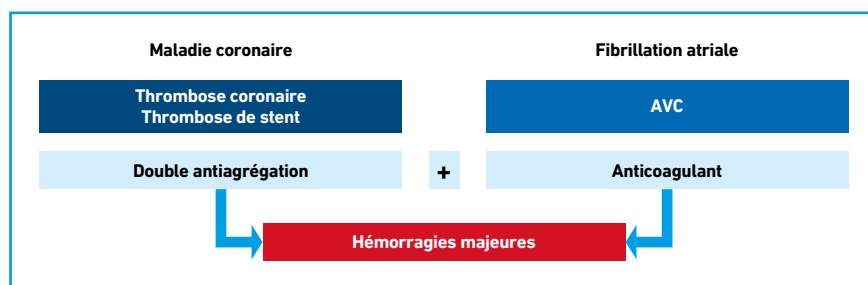


Fig. 5 : FA et angioplastie ou syndrome coronaire aigu. Le problème : on ne peut prévenir les 3 à la fois.

ces études pour la pratique ? La réponse est non. Seuls quelques éléments de réponse de valeur probante faible ou intermédiaire semblent pouvoir être dégagés de ces études.

Quelles conclusions possibles ?

1. Première conclusion : pas de conclusion certaine sur la sécurité respective d'un AOD par rapport à un AVK en cas de FA et d'angioplastie coronaire

On pourrait penser à la lecture rapide de ces études que l'utilisation d'un AOD dans la situation clinique envisagée est plus sûre que celle d'un AVK mais en est-on vraiment sûr ? En d'autres termes, peut-on affirmer que l'utilisation d'un AOD réduit le risque hémorragique par rapport à l'utilisation d'un AVK ?

Alors que tous les résultats d'études sont concordants, indiquant pour

3 d'entre elles une supériorité de l'AOD par rapport à l'AVK et pour la dernière une non-infériorité, force est de reconnaître qu'il n'est pas possible d'admettre comme un fait démontré que l'utilisation d'un AOD diminue le risque hémorragique par rapport à l'utilisation d'un AVK en cas de FA et d'angioplastie coronaire. Pourquoi ? Simplement parce que les groupes comparés n'étaient pas comparables. Hormis le protocole de l'étude AUGUSTUS, dans les 3 autres études, le groupe contrôle comprenait 1 AVK à dose efficace et 2 antiagrégants plaquet-taires, mais les groupes intervention ne différaient pas du groupe contrôle uniquement par l'utilisation d'un AOD en place d'un AVK : ils différaient soit par l'utilisation d'un seul antiagrégant plaquet-taire en sus de l'AOD (cas d'un des groupes de PIONEER, des 2 groupes de RE-DUAL et du groupe intervention d'ENTRUST), soit par l'utilisation d'une dose moindre de l'AOD que celle validée dans la FA (cas du 2^e groupe intervention dans PIONEER).

Dans ce contexte, la seule comparaison de deux stratégies ne différant que par l'utilisation d'un AOD ou d'un AVK est celle de l'étude AUGUSTUS. Mais ses résultats peuvent être interprétés de deux façons. D'un côté, il est possible d'envisager que la comparaison des groupes est limitée en matière de niveau de preuve car tant le groupe contrôle que le groupe intervention pouvait ou non recevoir de l'aspirine. Donc, pour juger des effets respectifs de l'AOD et de l'AVK sur le risque hémorragique, il faudrait comparer dans des analyses en sous-groupes les groupes AVK plus aspirine et AOD plus aspirine et les groupes AVK sans aspirine et AOD sans aspirine et ce, tant en matière de critère primaire que de critères d'efficacité pour établir le rapport bénéfice/risque et donc, avec une perte de puissance et un risque d'erreur à chaque comparaison qui ne ferait qu'augmenter au fur et à mesure des comparaisons. D'un autre côté, on peut envisager que la stratégie reposant sur un AOD à dose adaptée à la FA est plus sûre, qu'il y ait ou non de l'aspirine associée à celle reposant sur un AVK. L'AOD est donc supérieur en matière de diminution du risque hémorragique. Mais si le rapport bénéfice/risque des deux stratégies thérapeutiques ne peut être évalué avec suffisamment de puissance, on peut envisager qu'il devient préférable d'utiliser un AOD plutôt qu'un AVK et que le problème se déplace ensuite vers l'utilisation ou non de l'aspirine.

La méta-analyse de ces 4 études, présentée à l'ESC (mais non encore publiée) et effectuée dans l'objectif de comparer les groupes contrôle (avec AVK associé à 2 antiagrégants plaquet-taires : trithérapie) aux groupes intervention recevant 1 AOD et un seul antiagrégant plaquet-taire (bithérapie) a parmi ses résultats le suivant : il y a une diminution significative des hémorragies majeures selon la définition ISTH et des hémorragies non majeures mais cliniquement pertinentes (respectivement 804 événements chez 3 556 patients et 634 événements chez 4 334 patients, HR: 0,62; IC 95 % : 0,47-0,81). Ce résultat

semble donc déplacer lui aussi la réflexion vers l'utilisation ou non d'une bithérapie antiagrégante plaquettaire lors de l'emploi d'un anticoagulant.

Quoi qu'il en soit, on ne peut pas conclure de ces études qu'un triple traitement antithrombotique (AOD, aspirine, thiénoypyridine) diminue le risque d'hémorragie par rapport à l'utilisation du même traitement triple dans lequel l'AOD serait remplacé par un AVK. Seule l'étude AUGUSTUS peut être considérée comme une exception à cette conclusion.

2. Deuxième conclusion : il est prématuré d'affirmer qu'une stratégie antithrombotique serait meilleure qu'une autre

Dès lors que l'on ne peut conclure avec un niveau de preuve suffisant quant à la différence stricte d'effet entre utilisation d'un AOD et d'un AVK, il reste à évaluer si une stratégie antithrombotique parmi celles des groupes intervention fait mieux que la stratégie classique (AVK associé à 2 antiagrégants plaquettaires).

Une des principales conclusions des 4 études est la suivante : en matière de risque hémorragique, une bithérapie comportant 1 AOD et 1 antiagrégant plaquettaire ou 1 AOD à dose réduite et 2 antiagrégants plaquettaires est bénéfique par rapport à une triple thérapie comportant 1 AVK et 2 antiagrégants plaquettaires. Mais cette conclusion peut-elle suffire à faire modifier les pratiques ?

Si cette conclusion constitue celle qui était l'objectif évalué par ces 4 études, en matière d'évaluation de stratégie antithrombotique et/ou de traitement antithrombotique, dans ce domaine, seul compte le rapport bénéfice/risque. Celui-ci est au mieux apprécié par la mortalité totale, mais encore faut-il que les études aient la puissance suffisante pour juger individuellement d'un tel effet ou qu'elles soient suffisamment comparables pour en faire une méta-analyse. Faute de disposer

de tels éléments, force est donc de se rabattre sur les critères d'efficacité, décès cardiovasculaires (CV), IDM, AVC et thrombose de stent, tout en sachant qu'aucune étude n'avait individuellement la puissance suffisante pour évaluer de tels critères.

La méta-analyse présentée lors de l'ESC, comparant les groupes contrôle avec AVK et 2 antiagrégants plaquettaires (trithérapie) aux divers groupes intervention avec AOD et un seul antiagrégant plaquettaire (bithérapie), apporte quelques renseignements (malgré ses limites tenant à l'hétérogénéité des groupes intervention inclus). Elle montre, sous bithérapie par rapport à la trithérapie, une tendance à l'augmentation du risque d'IDM (respectivement 156 IDM chez 4 342 patients et 107 IDM chez 3 585 patients ; HR : 1,18 ; IC 95 % : 0,93-1,52) et une tendance encore plus nette à la thrombose de stent mais sur un faible nombre d'événements (respectivement 56 thromboses de stent chez 4 342 patients sous bithérapie avec AOD et 30 chez 3 585 sous trithérapie avec AVK ; HR : 1,55 ; IC 95 % : 0,99-2,41). Aucune des deux données présentées n'a atteint la significativité, la comparaison a porté sur une triple association d'antithrombotiques par rapport à une double association et dans les doubles associations, il pouvait y avoir du clopidogrel ou une autre thiénoypyridine et les durées des doubles associations étaient variables (notamment 6 ou 12 mois fixes dans certaines études) : de ce fait, il est difficile de juger des efficacités respectives des stratégies thérapeutiques comparées et donc de proposer une conclusion fiable.

Tout au plus peut-on conclure qu'il y a un signal en défaveur de la bithérapie avec une augmentation du risque IDM et surtout de thrombose de stent. Ces résultats pourraient-ils être différents en envisageant une trithérapie comprenant un AOD un peu plus prolongée et suivie d'une bithérapie ? En utilisant les stents

de dernière génération dont le risque thrombogène est moindre ?

3. Troisième conclusion : il semble encore prématuré d'arrêter prématurément l'aspirine

Pour certains, une tendance intuitive est de penser que le clopidogrel seul, ou une autre thiénoypyridine seule, serait plus puissant que l'aspirine seule pour réduire le risque de complications ischémiques de l'angioplastie et que, du fait de l'association à un anticoagulant, il pourrait être possible assez précocement d'éviter d'utiliser l'aspirine chez les patients ayant une FA et venant d'avoir une angioplastie coronaire. C'est ce qu'a suggéré dès 2013 l'étude WOEST en montrant que l'arrêt de l'aspirine par rapport à son maintien chez des patients recevant un AVK et une thiénoypyridine était associé à une très forte diminution du risque hémorragique. Toutefois, l'étude était de faible puissance, avec seulement 573 patients enrôlés. Et, même s'il était survenu un total de 180 événements hémorragiques à 1 an, ce critère d'évaluation comprenait toutes les hémorragies constatées et, de fait, il n'était survenu que 27 hémorragies majeures selon la définition TIMI sur les 180 prises en compte dans le critère évalué. Il était par ailleurs survenu trop peu d'événements permettant de juger de l'efficacité d'une bi- par rapport à une trithérapie pour conclure (25 décès, 22 IDM, 11 AVC et 13 thromboses de stent).

En prenant les résultats des méta-analyses rapportés plus haut, montrant un signal en défaveur d'une bithérapie (celle-ci étant majoritairement le fait d'une absence d'aspirine) par rapport à une trithérapie, avec une augmentation du risque IDM et surtout de thrombose de stent, il semble donc encore prématuré d'envisager l'arrêt précoce de l'aspirine chez les patients ayant une FA et venant d'avoir une angioplastie coronaire. Dès lors, quelle durée envisager pour la trithérapie ? Aucune réponse validée n'est disponible.

Comptes rendus ESC

4. Alors, quelle stratégie utiliser ?

Il semble que 2 étapes soient à envisager dans la démarche à adopter.

>>> La première consisterait à prendre pour valides les résultats de l'étude AUGUSTUS, seule étude permettant de comparer 2 trithérapies entre elles et 2 bithérapies entre elles. Comme l'AOD l'emporte en matière de réduction du risque hémorragique sur l'AVK, cela incite à remplacer systématiquement l'AVK par l'AOD au décours de l'angioplastie chez les patients traités préalablement par un AVK et n'ayant pas de contre-indication aux AOD. Le remplacement de l'AVK par un AOD est ainsi la stratégie proposée par diverses recommandations depuis 2016 : notamment les recommandations de l'ACC et l'AHA de 2016 sur l'association d'un anticoagulant et d'antiagrégants plaquettaires, les recommandations de l'ESC en 2016 pour la prise en charge de la FA, les recommandations de l'ESC en 2017 pour la revascularisation myocardique et l'actualisation de 2017 des recommandations de l'ESC pour la bi-antiagrégation plaquettaire.

>>> La question se déplace alors vers la seconde étape, celle de l'utilisation ou non de l'aspirine. De fait, cette étape n'est pas tant celle de l'utilisation de l'aspirine, mais celle de la durée de cette utilisation en sus de l'AOD et de la thiénopyridine. En effet, tous les patients ont eu de l'aspirine per-angioplastie, la randomisation vers une bi- ou trithérapie n'étant effectuée que quelques heures ou quelques jours après l'angioplastie dans les études rapportées.

Et là encore, comme le proposent la plupart des avis d'experts et/ou les recommandations, force est de s'en remettre à une appréciation de la balance bénéfice/risque en tentant d'évaluer le risque hémorragique et le risque ischémique du patient. Ainsi, pour certains (Angiolillo *et al.* notamment, qui publient chaque année dans *Circulation* une mise au point sur ce sujet), la bithérapie avec un AOD

sera à proposer très rapidement (parfois dès la sortie du milieu hospitalier) et en place de la trithérapie, en cas de risque hémorragique élevé et de risque ischémique faible. La trithérapie, préférentiellement avec un AOD plutôt qu'un AVK, sera à proposer pour une durée plus prolongée en cas de risque ischémique élevé et de faible risque hémorragique. En cas de risque hémorragique jugé équivalent au risque ischémique ou d'indétermination de ces risques respectifs, il pourrait être utile d'utiliser systématiquement des stents actifs de dernière génération, les plus courts possibles, éventuellement sans polymère et ce, afin de diminuer le plus possible le risque ischémique et ainsi de tendre à faire pencher la balance vers un risque ischémique le plus faible possible permettant d'utiliser précocement une bithérapie et donc de diminuer le risque hémorragique, quelle que soit son ampleur.

Enfin, dans ce contexte, il est utile de rapporter les propositions faites dans les recommandations canadiennes de 2018, qui distinguent plusieurs cas de figure dans une démarche à plusieurs étapes :
– la première est d'évaluer si le patient a des critères de haut risque d'événement selon les critères prédictifs suivants : diabète, antécédent de SCA, insuffisance rénale chronique (débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min), antécédent de thrombose de stent, tabagisme en cours, maladie coronaire plurifonctionnelle, plusieurs stents coronaires implantés, longueur totale des stents supérieure à 60 mm, intervention pour occlusion coronaire chronique ou utilisation d'un stent biorésorbable ;
– la deuxième est de distinguer l'angioplastie coronaire élective de l'angioplastie coronaire effectuée lors de la prise en charge d'un SCA ;
– la troisième est de tenir compte de l'âge du patient (≥ 65 ans) ;
– la quatrième est de prendre en compte le score de risque embolique CHADS2.

Et ainsi, par exemple, en cas d'âge inférieur à 65 ans, avec un CHADS2 à 0 et

sans critère de haut risque lors d'une angioplastie élective, seule une bithérapie antiagrégante plaquettaire sera proposée pendant 1 mois en cas d'utilisation de stent nu et au moins 3 mois en cas de stent actif, puis suivie d'une monothérapie par un seul antiagrégant plaquettaire. À l'autre bout du spectre, chez un patient d'au moins 65 ans ayant eu une angioplastie dans le cadre de la prise en charge d'un SCA ou ayant des critères de haut risque d'événements et un CHADS2 au moins égal à 1, il est proposé d'associer un anticoagulant à dose réduite à de l'aspirine et du clopidogrel. L'aspirine pourra être arrêtée dès le lendemain de l'angioplastie voire dans les 6 mois qui suivent, poursuivie par l'association du clopidogrel et d'un anticoagulant à dose validée dans la FA jusqu'à 12 mois. Ensuite, seul l'anticoagulant pourra être prescrit, mais dans quelques cas, associé à un antiagrégant plaquettaire.

Le rapport succinct de ces recommandations illustre la complexité du débat : plusieurs situations cliniques et plusieurs stratégies possibles. Et en fait, aucune certitude absolue sur le bien-fondé des stratégies proposées. De ce fait, il semble dans tous les cas que pour le praticien, quelle que soit la stratégie qu'il envisage, les raisons simples de celle-ci figurent dans le courrier médical de prise en charge du patient.

POUR EN SAVOIR PLUS :

VRANCKX P, VALGIMIGLI M, ECKARDT L *et al.* Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI) : a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*, 2019 Sep 2. pii : S0140-6736(19)31872-0. doi : 10.1016/S0140-6736(19)31872-0.

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.

Comptes rendus ESC

Étude ISAR-REACT 5

Dans le syndrome coronaire aigu, une stratégie antithrombotique de type PLATO n'est pas supérieure à une stratégie antithrombotique de type TRITON

“L'inattendu est souvent arrivé.”

~ Proverbe allemand

Chez des patients ayant un syndrome coronaire aigu, avec ou sans sus-décalage du segment ST, l'étude ISAR-REACT 5 a été construite pour démontrer la supériorité d'une stratégie antithrombotique de type PLATO par rapport à une stratégie antithrombotique de type TRITON. Ces deux stratégies diffèrent par deux éléments essentiels : le premier est que la première repose sur du ticagrelor et la seconde sur du prasugrel, le deuxième est que, dans les syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du segment ST, dans la première stratégie, le ticagrelor est administré d'emblée, c'est-à-dire avant la coronarographie, alors que dans la seconde le prasugrel est administré uniquement une fois l'anatomie coronaire connue et l'angioplastie envisagée.

L'étude ne démontre pas l'hypothèse qu'elle évaluait et montre même un résultat inverse dans lequel la stratégie TRITON semble apporter un bénéfice clinique supérieur à la stratégie PLATO et ce, quel que soit le type de syndrome coronaire aigu pris en charge.

Pour autant, l'étude a de nombreuses limites qui rendent ses résultats plus informatifs que probants. Elle pose néanmoins les questions de l'utilité du prétraitement dans le syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST et du bénéfice clinique respectif du prasugrel et du ticagrelor.

En définitive et du fait de son protocole, cette étude ne permet aucune conclusion fiable car si elle évalue deux stratégies (prétraitement par rapport à pas de prétraitement dans certains syndromes coronaires aigus), ces deux stratégies reposent aussi sur deux traitements différents dont on ne connaît pas les rapports bénéfice/risque comparatifs.

→ F. DIÉVART¹, T. ANGOULVANT²

¹ ELSAN Clinique Villette, DUNKERQUE.

² Unité de pharmacologie clinique et évaluation des thérapeutiques, CHU de TOURS.

L'étude ISAR-REACT 5 montre que, dans la prise en charge d'un syndrome coronaire aigu (SCA), une stratégie similaire à celle de l'étude TRITON (administration d'emblée de prasugrel en cas de sus-décalage du segment ST ou STEMI et uniquement lorsque l'anatomie coronaire est connue en cas d'absence de sus-décalage du segment ST, NSTEMI) est supérieure à améliorer le pronostic par rapport à une stratégie similaire à celle de l'étude PLATO (administration d'emblée du ticagrelor en cas de STEMI et de NSTEMI).

Cette étude pose plusieurs questions, notamment :

- celle du bénéfice du prétraitement dans la prise en charge du NSTEMI : en d'autres termes, est-il bénéfique de proposer d'emblée un traitement par un antagoniste des récepteurs P2Y₁₂ dans la prise en charge d'un NSTEMI ou faut-il attendre de connaître l'anatomie coronaire et avoir prévu une angioplastie pour administrer ce traitement ?
- celle des bénéfices et risques respectifs du prasugrel et du ticagrelor : en d'autres termes, une molécule serait-elle meilleure qu'une autre ?

Comptes rendus ESC

Les modalités et limites de l'étude ISAR-REACT 5 ne permettent pas de répondre de façon fiable à ces deux questions. Elles incitent cependant à ne pas proposer de prétraitement en cas de prise en charge d'un NSTEMI pour lequel une coronarographie est prévue.

La controverse du prétraitement

Par prétraitement, on entend le fait d'administrer préalablement à une angioplastie coronaire, plutôt que per- ou post-procédure, un antiagrégant du groupe des antagonistes des récepteurs P2Y₁₂ et ce, essentiellement chez des patients pris en charge pour un NSTEMI. Sur ce sujet, il existe une controverse concernant le meilleur choix comme en témoignent deux articles parus dans *Circulation* en 2014, l'un signé Marco Valgimigli étant pour le prétraitement, l'autre signé Jean-Philippe Collet étant contre et tous deux de façon argumentée.

Nous allons exposer quelques-unes des notions utilisées dans cette controverse avant de rapporter les résultats de l'étude ISAR-REACT 5 afin de juger en quoi cette étude pourrait modifier les termes de cette controverse. Le cas du STEMI ne sera pas développé. Rappelons que les études COMMIT/CCS et CLARITY-TIMI 28 ont validé (bien qu'imparfaitement) l'utilité d'un traitement d'emblée par aspirine et clopidogrel dans le STEMI, qu'il y ait ou non angioplastie primaire.

1. Tout commence avec l'étude CURE et le sous-groupe PCI-CURE

Avant l'étude CURE, la prise en charge des NSTEMI par des antithrombotiques reposait sur l'aspirine et une héparine avec éventuellement lors d'une angioplastie coronaire un anti-GpIIb/IIIa par voie injectable. En per- et post-angioplastie et en cas de stent de la ticlopidine ou du clopidogrel était proposé pour 1 mois.

L'étude CURE a débuté en décembre 1998 et ses résultats ont été publiés en août 2001. L'objectif était d'évaluer si l'ajout d'un traitement par clopidogrel à l'aspirine, dès la prise en charge initiale, peut améliorer le pronostic à 1 an de patients pris en charge pour un NSTEMI. Cette étude a quelques particularités. Elle a été conduite à une époque où la preuve d'une prise en charge invasive précoce des NSTEMI, essentiellement par angioplastie, n'était pas établie et la pratique d'une angioplastie précoce n'était donc pas recommandée dans cette étude. Le traitement par clopidogrel a été évalué en double aveugle contre placebo et administré (avec une dose de charge de 300 mg) aussi précocement que possible après la randomisation et donc avant une éventuelle angioplastie coronaire. Une angioplastie coronaire précoce n'a été effectuée que chez 21 % des patients inclus dans l'étude. Une analyse complémentaire des patients ayant eu une angioplastie avait été programmée et a fait l'objet d'une publication : l'étude PCI-CURE.

L'étude CURE a montré, au terme d'un suivi moyen de 9 mois, une diminution significative des événements du critère primaire (décès CV, IDM et AVC) et de 20 % en valeur relative sous clopidogrel par rapport au placebo (incidence des événements dans ce groupe de 11,4 % ; NNT : 47), avec une augmentation significative des événements hémorragiques majeurs de 38 % en valeur relative (incidence dans le groupe placebo : 2,7 % ; NNH : 100), soit une balance bénéfice/risque en faveur de l'utilisation du clopidogrel.

Dès lors, le clopidogrel est devenu un traitement validé de la prise en charge du NSTEMI, en sus de l'aspirine.

Chez les patients ayant eu une angioplastie coronaire, les résultats ont montré une réduction significative des événements ischémiques sous clopidogrel sans augmentation significative des hémorragies majeures. Il est à noter que, dans ce sous-groupe, le protocole était particu-

lier. Dans le groupe contrôle, les patients recevaient le placebo de clopidogrel dès la randomisation, puis du clopidogrel lors de l'angioplastie et ensuite pendant 4 semaines (avec arrêt du placebo en aveugle), et retournaient ensuite dans le groupe dans lequel ils avaient été randomisés et reprenaient donc le placebo. Dans le groupe intervention, les patients recevaient du clopidogrel en dose de charge dès la randomisation, puis une dose de 75 mg par jour, le traitement était arrêté per-angioplastie pour qu'ils reçoivent tous du clopidogrel en post-angioplastie, en ouvert et pendant 4 semaines, puis l'aveugle était repris et donc les patients recevaient de nouveau du clopidogrel. Le fait que les patients des 2 groupes ont reçu du clopidogrel en per- et post-angioplastie peut contribuer à faire qu'il n'y ait pas eu de différence dans l'incidence des hémorragies dans PCI-CURE.

Quoi qu'il en soit, du fait des modalités du protocole et l'étude CURE, il a été admis que le clopidogrel devait être administré aussi précocement que possible lors de la prise en charge d'un NSTEMI, validant la notion de prétraitement. C'est-à-dire qu'il a paru bénéfique que l'administration du clopidogrel soit effectuée préalablement à une coronarographie et donc à une angioplastie coronaire, donc avant que l'anatomie coronaire soit ou non connue (angioplastie programmée ou potentielle) lors de la prise en charge d'un NSTEMI. Il s'agissait toutefois d'un raisonnement par défaut pour plusieurs raisons et notamment par le fait que le résultat enregistré ait été obtenu dans un sous-groupe, le fait que l'étude n'avait pas été spécifiquement faite pour évaluer un prétraitement, et ainsi, une partie du bénéfice enregistré pouvait n'avoir été due qu'à la prolongation du traitement bien au-delà de l'angioplastie. Ce à quoi il peut être opposé qu'un bénéfice clinique significatif avait été constaté dès le 30^e jour post-angioplastie, mais il s'agissait d'une sous-analyse d'un sous-groupe...

2. Les nouveaux antiagrégants, antagonistes du récepteur P2Y12

Lorsque deux nouveaux antiagrégants plaquettaires antagonistes des récepteurs au P2Y12 furent disponibles, le prasugrel et le ticagrelor, du fait des résultats des études CURE, COMMIT-CCS et CLARITY établissant le clopidogrel comme traitement de référence dans la prise en charge des SCA, pour évaluer leur apport dans cette situation clinique ils furent comparés au clopidogrel. Les deux études pivots de cette comparaison ont été effectuées en double aveugle.

Le prasugrel a été évalué dans l'étude TRITON dont le protocole peut paraître particulier. En effet, si dans le STEMI, le prasugrel ou son comparateur, le clopidogrel, étaient administrés dès la prise en charge initiale et notamment avant une angioplastie primaire, dans les NSTEMI, la randomisation pour le prasugrel ou le clopidogrel ne devait avoir lieu qu'une fois que la coronarographie avait été effectuée et qu'une décision d'angioplastie coronaire avait été prise. Il n'y avait donc pas de prétraitement par clopidogrel ou prasugrel chez ces patients, ce qui semble paradoxal par rapport aux données censées être validées par l'étude PCI-CURE. Cette particularité du protocole pouvait laisser envisager une limite de validité externe dans cet essai, c'est-à-dire une évaluation d'un traitement contre un comparateur sans que la stratégie d'utilisation du comparateur n'ait été validée. L'étude a montré un bénéfice clinique net du prasugrel par rapport au clopidogrel sauf dans trois situations cliniques définies *a posteriori* : un antécédent d'AVC ou d'AIT (dans ce cas, le traitement est apparu néfaste), un âge supérieur à 75 ans et un poids inférieur à 60 kg (dans ces deux cas, il n'y avait aucun bénéfice clinique net).

Le ticagrelor a été évalué dans l'étude PLATO ayant comme particularité de reprendre le protocole de l'étude CURE tout en incluant aussi les STEMI dès lors qu'il était prévu une angioplastie

primaire. Les patients avec NSTEMI pouvaient être traités médicalement, par angioplastie coronaire ou par pontage coronaire. Dès lors que le protocole était similaire à celui de l'étude CURE, c'est-à-dire que le ticagrelor ou le clopidogrel étaient administrés dès la randomisation et en amont d'une éventuelle coronarographie, il est considéré que, dans l'étude PLATO, les patients ayant eu une angioplastie avaient un prétraitement par antagoniste des récepteurs au P2Y12. Cette étude a montré un résultat très favorable du traitement par ticagrelor, avec même une diminution de la mortalité totale apparue comme significative.

Dès lors et en toute logique, pour de nombreux observateurs, la synthèse de ces études pouvait et devait conduire à penser :

- que le prétraitement est une notion validée ;
- que l'étude PLATO ayant un protocole plus proche de celui de l'étude CURE que celui de l'étude TRITON, elle permet une meilleure appréciation de l'effet respectif des molécules comparées ;
- que dès lors que la mortalité totale était réduite dans l'étude PLATO, il était préférable d'utiliser une stratégie thérapeutique telle que celle utilisée dans l'étude PLATO, c'est-à-dire à la fois un prétraitement et à la fois le ticagrelor.

3. Le problème du prétraitement

Une des questions posées par l'ensemble de ces études est : le prétraitement repose-t-il sur une base suffisamment solide pour constituer une pratique validée et à généraliser ? Comme on l'a vu, la potentielle validation initiale de ce prétraitement reposait sur le sous-groupe des patients ayant eu une angioplastie coronaire dans l'étude CURE.

Dans les suites de l'étude CURE, plusieurs études ont été conduites spécifiquement pour évaluer l'apport du prétraitement dans l'angioplastie coronaire,

et notamment les études PROBE-CIPAMI, ARMYDA-5 PRELOAD, celle de Davlouros, PRAGUE-8, CREDO. En 2012 paraissait dans le JAMA une méta-analyse de ces études et de divers sous-groupes d'essais thérapeutiques contrôlés. La conclusion de ce travail portant sur 8 608 patients inclus dans des essais thérapeutiques contrôlés était que le prétraitement n'est pas associé à une réduction de la mortalité totale mais à un risque réduit d'événements cardiaques majeurs sans majoration significative du risque d'hémorragies majeures. Une actualisation de ce travail, parue en 2014, arrivait aux mêmes conclusions principales à quelques exceptions près, et notamment au fait que le risque d'hémorragies majeures était significativement augmenté, au fait que le taux de thrombose de stent, d'AVC et de revascularisation en urgence n'était pas modifié par le prétraitement par rapport à l'absence de prétraitement. Enfin, les auteurs concluaient en 2014 que le résultat favorable de leur travail était essentiellement dû à deux études déjà anciennes (PCI-CURE et CREDO) et, dans leurs conclusions, ils ne recommandaient pas l'utilisation en routine du prétraitement chez les patients pris en charge pour un NSTEMI. La controverse continuait.

Au-delà du problème spécifique au clopidogrel, deux études allaient aussi remettre en cause la pratique du prétraitement avec le ticagrelor et avec le prasugrel :

>>> Ainsi, dans l'étude ATLANTIC, il a été montré que, chez des patients devant avoir une angioplastie primaire pour un STEMI, le ticagrelor administré dès la prise en charge du patient dans l'ambulance n'est pas supérieur à son administration différée, à l'hôpital, pour obtenir un grade TIMI 3 de l'artère responsable lors de l'angioplastie ou pour obtenir une résolution de plus de 70 % du sus-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme avant l'angioplastie.

>>> Ainsi, dans l'étude ACCOAST, un prétraitement par du prasugrel, par rapport à un traitement différé au moment

Comptes rendus ESC

de l'angioplastie coronaire, n'a pas eu d'effet sur le pronostic de patients ayant une angioplastie coronaire pour un NSTEMI et a augmenté le risque d'hémorragies majeures. Encore un élément paraissant défavorable au prasugrel.

L'étude ISAR-REACT 5

L'étude ISAR-REACT 5 a donc évalué si une stratégie du type PLATO apporte un bénéfice supérieur à une stratégie du type TRITON chez des patients pris en charge pour un SCA (*fig. 1*).

1. Protocole

Les points importants à retenir concernant le protocole de l'étude ISAR-REACT 5 sont les suivants :

- cette étude a été un essai thérapeutique contrôlé, randomisé, conduit en ouvert ;
- elle a inclus des patients hospitalisés pour un STEMI ou un NSTEMI devant avoir une exploration coronaire invasive planifiée, dans l'objectif d'effectuer une angioplastie coronaire ;
- les patients étaient randomisés pour avoir :

- soit du ticagrelor à la dose de charge de 180 mg dès la randomisation, continué par la dose de 90 mg 2 fois par jour pendant 1 an ;

- soit du prasugrel à la dose de charge de 60 mg, continué par la dose de 10 mg

1 fois par jour pendant 1 an (ou 5 mg par jour en cas d'âge > 75 ans ou de poids < 60 kg). Le début du traitement par le prasugrel dépendait de la présentation clinique : dès que possible en cas de STEMI, dès l'anatomie coronaire connue dans les autres cas (c'est-à-dire sans prétraitement avant la coronarographie mais administré avant l'angioplastie coronaire). Chez les patients chez lesquels, une fois la coronarographie effectuée, il n'y avait pas d'indication de revascularisation, une double anti-agrégation plaquettaire devait être proposée comprenant le traitement déterminé à la randomisation ;

- le critère primaire évalué était composé des décès, IDM ou AVC à 1 an ;

- le critère de sécurité évalué à 1 an était composé des hémorragies de type 3 à 5 selon la définition BARC ;

- le protocole statistique reposait sur une hypothèse de 10,0 % d'événements dans le groupe ticagrelor et de 12,9 % dans le groupe prasugrel, et il a été évalué qu'il serait nécessaire d'inclure 4 000 patients pour qu'une diminution des événements de 22,5 % dans le groupe sous ticagrelor soit significative avec un test alpha bilatéral à 0,05.

2. Résultats

Les points importants à retenir concernant les résultats sont les suivants :

- 4 018 patients ont été inclus ;

- ils étaient âgés en moyenne de 64,5 ans ;
- 13 % avaient un angor instable, 46 % un NSTEMI et 41 % un STEMI ;

- 84 % ont eu une angioplastie coronaire, 2 % une chirurgie de pontage coronaire et 14 % un traitement médical exclusif ;
- la dose de charge du traitement alloué a été plus souvent donnée chez les patients du groupe ticagrelor (98,7 %) que chez les patients du groupe prasugrel (86,1 %) ;

- le traitement à l'étude a été interrompu à la sortie du milieu hospitalier chez 15 % des patients randomisés dans le groupe ticagrelor et chez 12 % des patients randomisés dans le groupe prasugrel ;

- au terme du suivi de 1 an, il y a eu significativement plus d'événements du critère primaire dans le groupe sous ticagrelor (184 soit 9,3 %) que dans le groupe sous prasugrel (137 soit 6,9 %) avec une augmentation relative du risque de 36 % (HR : 1,36 ; IC 95 % : 1,09-1,70 ; $p = 0,006$) ;

- le résultat a été homogène que les patients aient eu un STEMI, un NSTEMI ou un angor instable ;

- il n'y a pas eu de différence significative concernant la mortalité totale (HR : 1,23 ; IC 95 % : 0,91-1,68) ou le risque d'AVC (HR : 1,17 ; IC 95 % : 0,63-2,15) mais une augmentation significative des IDM chez les patients du groupe sous ticagrelor par rapport aux patients du groupe sous prasugrel (respectivement, 96 soit 4,8 % et 60 soit 3,0 % ; HR : 1,63 ; IC 95 % : 1,18-2,25) ;

- il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant les hémorragies BARC 3 à 5 (critère de sécurité) avec 95 événements sous ticagrelor (5,4 %) et 80 sous prasugrel (4,8 % ; HR : 1,12 ; IC 95 % : 0,83-1,51).

Commentaires

Que peut-on conclure de cette étude de façon fiable ? Dans l'absolu, peu de chose puisque l'hypothèse sur laquelle elle repose n'a pas été confirmée et que c'est même l'inverse qui a été montré. On

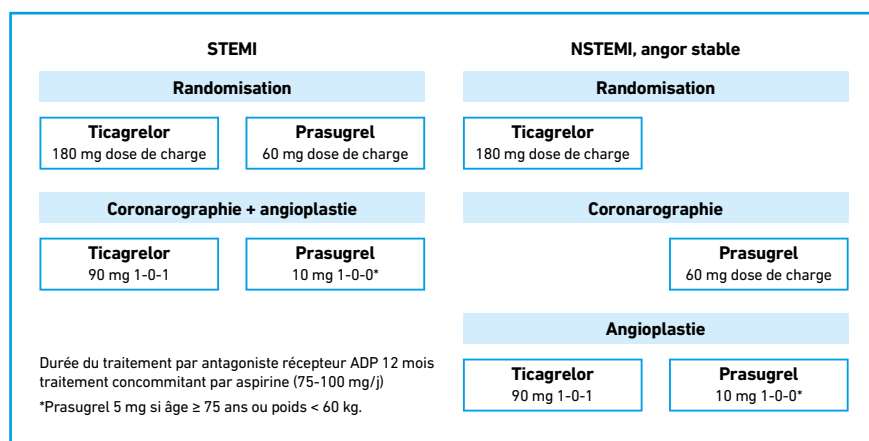


Fig. 1 : Étude ISAR-REACT 5 : les stratégies comparées.

pourrait donc admettre qu'il s'agit d'une étude "négative" dont la seule conclusion formelle est que la stratégie PLATO reposant sur le ticagrelor n'est pas supérieure à la stratégie TRITON reposant sur le ticagrelor. Toutefois, comme le test alpha utilisé était bilatéral, cette étude montre que la stratégie TRITON est supérieure à la stratégie PLATO.

On remarquera que le résultat obtenu n'était donc pas celui envisagé préalablement. En d'autres termes, les médecins ayant conçu l'étude pensaient que le ticagrelor, ou la stratégie de type PLATO, serait supérieur au prasugrel, ou à la stratégie de type TRITON, comme plusieurs observateurs le pensaient aussi : le résultat a donc été inattendu. Il a d'ailleurs constitué une des grandes surprises du congrès de l'ESC.

Ajoutons que cette étude a plusieurs limites réduisant sa force probante, notamment le fait d'avoir été effectuée en ouvert, le fait que plus de 10 % des patients dans chaque groupe ne recevaient plus le traitement à l'étude précocement, le fait que le nombre de patients à inclure a été évalué en utilisant un test χ^2 et que le résultat a été présenté en utilisant un test de Cox, le fait d'une différence des taux d'administration des doses de charge, le fait que l'essentiel du suivi a été conduit téléphoniquement, le fait que "au moins 10 % des patients dans chaque centre ont eu un monitoring des données" et qu'il est donc possible que des événements du critère principal aient pu ne pas être déclarés et non capturés par le monitoring constituant ainsi un biais de mesure...

Enfin, un élément doit être envisagé : lorsque cette étude est analysée, il y a 47 événements du critère primaire en plus dans le groupe stratégie PLATO par rapport au groupe stratégie TRITON et, dans le premier groupe, 243 patients ont dû arrêter le ticagrelor en cours d'étude, alors que dans le deuxième groupe il y a eu 199 patients ayant arrêté le prasugrel. Chez les patients ayant arrêté

le ticagrelor, 78 n'ont pas reçu un autre antithrombotique à la place, alors que le nombre de patients n'ayant pas reçu d'autre antithrombotique chez les 199 ayant arrêté le prasugrel a été de 64 et ce, tout en sachant que le temps moyen entre la randomisation et l'arrêt du traitement chez ceux l'ayant interrompu a été de 84 jours dans le groupe sous ticagrelor et de 109 jours dans le groupe sous prasugrel. Ces différences ont-elles contribué à la différence de résultats entre les groupes ? En d'autres termes, la stratégie TRITON aurait-elle été meilleure par forfait de la stratégie PLATO dû aux effets indésirables du ticagrelor conduisant à une moindre exposition au fil du temps à un 2^e antiagrégant en sus de l'aspirine ? Ce qui suggérerait que l'effet des traitements dans la pratique puisse être différent dans certains cas que celui enregistré dans les essais thérapeutiques contrôlés.

Mais, malgré ces limites, cette étude fournit de nouveaux éléments, des informations utiles, concernant la prise en charge des SCA, avec ou sans sus-décalage du segment ST, et pourrait inciter à modifier les pratiques compte tenu du fait qu'il s'agit d'une comparaison directe entre les stratégies de type PLATO et TRITON. Il est ainsi permis de conclure, malgré les limites citées, que cette étude montre que la stratégie TRITON apporte un bénéfice supérieur à une stratégie de type PLATO, et ce, que le patient ait un STEMI, un NSTEMI ou un angor instable.

Démontre-t-elle pour autant que le ticagrelor serait supérieur au prasugrel ? L'analyse du sous-groupe ayant un STEMI le fait envisager, sans pouvoir le démontrer formellement car il s'agit d'une analyse en sous-groupe qui plus est, dans une étude ayant de nombreuses limites.

■ Alors, quelles conclusions ?

Tout en prenant en compte les limites citées, au terme de cette étude qui ne compare pas directement le ticagrelor au prasugrel (et ne permet donc aucune

conclusion concernant les effets respectifs de ces deux molécules, contrairement à ce que suggère le titre de l'étude), mais deux stratégies différentes de prise en charge des SCA, il apparaît que la stratégie TRITON sans prétraitement dans le NSTEMI est supérieure à la stratégie PLATO. De ce fait, dans le NSTEMI pour lequel une stratégie invasive est envisagée, il pourrait paraître logique de ne pas proposer de prétraitement par un antagoniste des récepteurs P2Y₁₂, et d'administrer un tel traitement qu'une fois l'anatomie coronaire connue et la décision d'angioplastie prise. Toutefois, rappelons qu'il n'y a pas une comparaison spécifique d'un prétraitement et d'une absence de prétraitement dans cette étude pour deux raisons : le groupe de patients ayant un NSTEMI n'est qu'un sous-groupe et les traitements utilisés sont différents faisant qu'il n'y a pas d'évaluation stricte de l'hypothèse.

Enfin, dans le STEMI, le choix reste ouvert entre le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrelor puisque l'on ne dispose pas d'un essai spécifique ayant démontré la supériorité d'une molécule par rapport à une autre mais uniquement d'analyses en sous-groupes avec leurs limites propres. Il en est de même chez les patients chez lesquels une coronarographie n'est pas envisagée et, dans ce domaine, une étude, TRILOGY-ACS, a montré que le prasugrel n'est pas supérieur au clopidogrel chez des patients âgés de moins de 75 ans pris en charge médicalement pour un NSTEMI.

POUR EN SAVOIR PLUS :

SCHÜPKE S, NEUMANN FJ, MENICHELLI M *et al.* Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2019. DOI:10.1056/NEJMoa190897

T. Angoulvant a déclaré les liens d'intérêt suivants : remboursement de frais d'inscription et voyage pour des congrès (MSD, Servier, Amgen, BMS).

Comptes rendus ESC

L'étude PARAGON-HF : le difficile traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

*“Le cerveau est l'obstacle à la pensée scientifique.
Il est un obstacle en ce sens qu'il est un coordonnateur de gestes et d'appétits. Il faut penser contre le cerveau.”
~ La Formation de l'esprit scientifique, Gaston Bachelard*

L'étude PARAGON-HF n'a pas permis de démontrer que, par rapport au valsartan seul, l'association fixe sacubitril/valsartan améliore le pronostic de patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée.

Même si elle indique un effet favorable du traitement sur certains critères secondaires, voire dans certains sous-groupes, du fait du résultat neutre sur le critère primaire, aucune de ces constatations ne peut être reconnue comme fiable mais uniquement génératrice d'hypothèse.

→ **F. DIÉVART**
ELSAN Clinique Villette, DUNKERQUE.

Les résultats de l'étude PARAGON-HF ont été présentés lors des sessions scientifiques de 2019 de la Société européenne de cardiologie, simultanément à leurs publications dans le *New England Journal of Medicine*. Comme une demi-douzaine d'autres essais préalables conduits dans cette maladie, ils ne permettent pas de démontrer qu'un traitement pharmacologique peut améliorer le pronostic de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée.

Les essais thérapeutiques dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée

L'insuffisance cardiaque (IC) à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) préservée (ICFEP) pose plusieurs défis dont celui du traitement permettant d'en améliorer le pronostic n'est pas le moindre.

Parmi ces défis, il y a celui de sa définition (pour laquelle le seuil de FEVG ne fait pas l'unanimité), de son diagnostic (pour lequel plusieurs critères différents existent), de son épidémiologie (pour laquelle il est apparu que cette forme représente la moitié des cas d'IC), de sa physiopathologie (longtemps seul support imparfait de son traitement mais pour laquelle l'étiologie pourrait être un facteur majeur de la stratégie thérapeutique), de son démembrement en différentes formes étiologiques et phénotypiques, de son pronostic (pour lequel il apparaît qu'il est mauvais, indépendamment de l'âge de survenue) et enfin de son traitement.

En matière de traitement, depuis une vingtaine d'années, soit dans des essais thérapeutiques spécifiques, soit par l'analyse présélectée de sous-groupes d'essais thérapeutiques contrôlés, nous disposons de plusieurs données relatives à diverses approches pharmacologiques :

toutes ont été des échecs si l'on considère le critère primaire évalué (**fig. 1**). Il en a ainsi été de la digoxine (sous-groupe de l'étude DIG), des bêtabloquants (sous-groupe de l'étude SENIORS et étude J-DHF), des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (études CHARM-Preserved et I-PRESERVE), des IEC (étude PEP-CHF) et des antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (étude TOPCAT).

Le développement d'une molécule originale car duale, c'est-à-dire possédant deux mécanismes d'action différents – le sacubitril-valsartan, à la fois antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA 2) et inhibiteur de la néprilysine permettant une diminution de la dégradation des peptides natriurétiques – a conduit à évaluer les effets de ce traitement chez des patients ayant une ICFEP dans une étude dénommée PARAGON-HF. La possibilité d'un effet clinique bénéfique était renforcée, au-delà du caractère original du mécanisme d'action de cette molécule, par le fait qu'elle avait démontré dans un essai thérapeutique spécifique, l'étude PARADIGM HF, être supérieure à un IEC pour améliorer le pronostic de l'IC à FEVG altérée en en réduisant même la mortalité totale.

■ L'étude PARAGON-HF

L'étude PARAGON-HF avait comme objectif d'évaluer si le sacubitril/valsartan, par rapport au valsartan, chez des patients ayant une ICFEP symptomatique définie par une FEVG ≥ 45 %, peut réduire le risque de décès cardiovasculaire (CV) et d'hospitalisations pour IC.

1. Protocole

Les points importants à retenir concernant le protocole de l'étude PARAGON-HF sont les suivants :

- c'est un essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle contre placebo;
- il a inclus les patients d'au moins 50 ans, ayant des signes cliniques d'IC

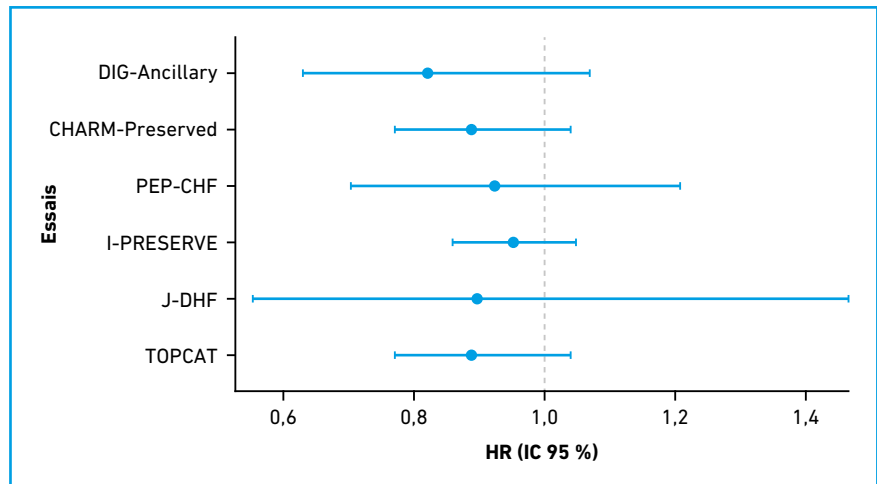


Fig. 1 : Résultats sur leurs critères primaires spécifiques des études préalables à l'étude PARAGON-HF dans l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée.

avec une FEVG au moins égale à 45 % et une élévation des taux plasmatiques de peptides natriurétiques (NT-proBNP > 300 pg/mL, ou > 200 en cas d'antécédent d'hospitalisation pour IC ou > 900 en cas de fibrillation atriale) ainsi que des signes de cardiopathie structurale (hypertrophie ventriculaire gauche ou dilatation de l'oreillette gauche);

- il y avait préalablement à l'inclusion une phase en ouvert après arrêt, le cas échéant, des bloqueurs du système rénine angiotensine autres que les bloqueurs des récepteurs aux minéralocorticoïdes et évaluant pendant 1 à 4 semaines chez tous les patients la tolérance du valsartan 160 mg puis, pendant 2 à 4 semaines, celle du sacubitril/valsartan 97/103 mg. En cas de bonne tolérance, les patients étaient randomisés pour recevoir soit du valsartan à la dose cible de 160 mg 2 fois par jour (groupe contrôle), soit du sacubitril/valsartan 97/103 mg 2 fois par jour (groupe intervention);
- le critère primaire évalué était composé de toutes les hospitalisations pour IC (premières et récidives) et des décès CV;
- l'essai a été conduit par les événements avec comme hypothèse que la survenue de 1 847 événements du critère primaire permettrait de conférer à une réduction relative du risque de 22 % une puissance de 95 %. Il a donc été jugé nécessaire d'inclure 4 600 patients;

- comme le critère primaire comprenait non pas le premier événement mais la récurrence d'un événement, le modèle d'évaluation utilisé n'a pas été celui de Kaplan-Meier mais celui de Gosh-Lin;
- du fait d'une analyse intermédiaire programmée, la valeur de *p* pour établir la significativité devait être inférieure à 0,048.

2. Résultats

Les points importants à retenir concernant les résultats de l'étude PARAGON-HF sont les suivants :

- 4 822 patients ont été inclus;
- ils étaient âgés en moyenne de 73 ans;
- à l'inclusion, la FEVG était en moyenne à 58 % et 96 % recevaient des diurétiques, 80 % des bêtabloquants, 40 % un IEC et 45 % un ARA2;
- 32 % des patients avaient une fibrillation atriale;
- la durée médiane de suivi a été de 35 mois;
- le nombre d'événements du critère primaire a été de 894 dans le groupe sous sacubitril/valsartan et de 1 009 dans le groupe sous valsartan, sans différence significative entre les 2 groupes (HR: 0,87; IC 95 % : 0,75-1,01; *p* = 0,06) (**fig. 2**);
- en ne prenant que le temps entre la randomisation et la survenue du premier événement du critère primaire (c'est-à-

Comptes rendus ESC

dire en excluant notamment les hospitalisations récidivantes), il n'y a pas de différence significative entre les groupes (HR : 0,92 ; IC 95 % : 0,81-1,03 ; $p = 0,15$) ; – parmi les analyses secondaires, il est suggéré un effet possible d'amélioration de la qualité de vie et de la fonction rénale (ce résultat ne peut toutefois être retenu comme fiable dans une étude n'ayant pas démontré son hypothèse principale) ; – il a été constaté une hétérogénéité de résultat dans 2 sous-groupes, où un bénéfice pourrait être suggéré chez les femmes et les patients ayant une FEVG inférieure à la valeur médiane, c'est-à-dire inférieure à 57 %.

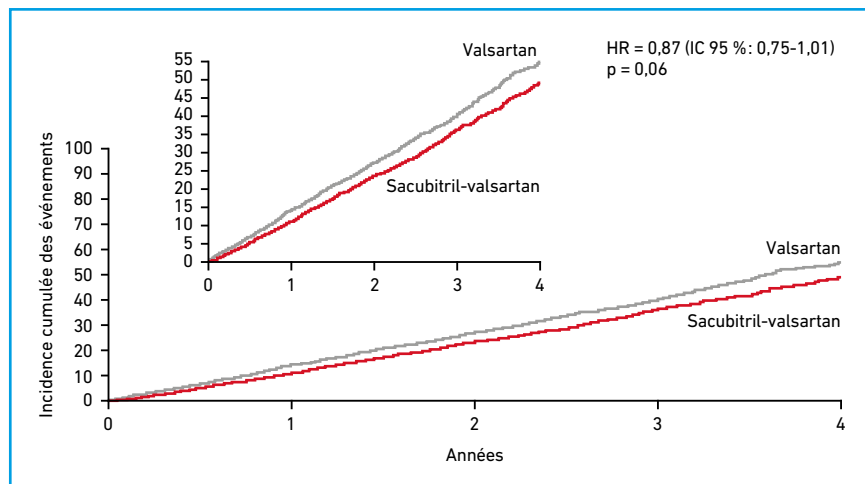


Fig. 2 : Étude PARAGON-HF : résultat sur le critère primaire (toutes hospitalisations pour insuffisance cardiaque et décès cardiovasculaires).

Commentaires

Les résultats de l'étude PARAGON-HF ont donné lieu à 3 principaux types de commentaires. Le premier a été que si l'étude avait été effectuée contre placebo, plutôt que contre un comparateur actif, un résultat favorable aurait pu être obtenu. Le deuxième a été qu'il n'a manqué que peu d'événements dans le groupe contrôle pour que l'étude soit considérée comme positive et certains ont même été jusqu'à dire qu'elle était "presque positive". Le troisième a été de considérer qu'il s'agit encore d'un échec du traitement de l'ICFEP et de tenter d'en comprendre les causes.

1. Pourquoi un comparateur actif ?

Le problème de l'évaluation des molécules duales

S'il a pu paraître surprenant à certains que dans le groupe contrôle de cet essai thérapeutique contrôlé, dans une maladie pour laquelle il n'existe aucun traitement validé, les patients aient reçu un traitement actif, en l'occurrence un ARA2 à forte dose, la raison en est très simple, à la fois logique et réglementaire, et tient au fait que la molécule évaluée est duale.

Ainsi, dès lors qu'une molécule a deux mécanismes d'action principaux, si cette

molécule est évaluée contre placebo et qu'un effet bénéfique est observé, comment un tel résultat doit-il être interprété ? L'effet est-il à considérer comme revenant à l'effet combiné des deux mécanismes d'action ou à un seul ? Et, dans ce cas auquel ? Plus encore, l'effet bénéfique d'un des deux mécanismes d'action n'a-t-il pas été diminué par un potentiel effet néfaste de l'autre mécanisme d'action ?

On le comprend, quand une molécule a une action duale, il faut pouvoir connaître au mieux la raison d'un effet constaté lorsqu'il se produit, et donc trouver le moyen d'évaluer chacun de ses composants actifs contre placebo. Sinon, en cas d'effet positif, lors de l'enregistrement de la molécule, il pourrait être reproché de vouloir enregistrer un traitement comprenant intrinsèquement deux effets dont un seul serait utile (et peut-être l'autre néfaste d'ailleurs) : pourquoi vouloir par exemple enregistrer le sacubitril/valsartan si seul le valsartan est éventuellement bénéfique ?

De ce fait, il est nécessaire d'évaluer une molécule duale dans un groupe intervention avec dans le groupe contrôle le placebo d'un de ses composants associé à l'équivalent de l'autre composant.

Ainsi, dans l'étude PARAGON-HF, c'est donc exclusivement l'effet du sacubitril qui a été évalué. Et l'on pouvait par ailleurs faire l'hypothèse raisonnable que le valsartan n'aurait pas d'effet bénéfique dans cette maladie, et ce du fait des résultats neutres et préalables du candesartan dans l'étude CHARM-Preserved et de l'irbesartan dans l'étude I-PRESERVE.

Les auteurs de l'étude ont par ailleurs justifié leur choix d'un comparateur actif par le fait que l'ICFEP touche le plus souvent des sujets âgés et hypertendus et que ces sujets ont dans la majorité des cas un traitement en cours par un bloqueur du système rénine-angiotensine. De ce fait, en maintenir un dans le groupe contrôle devenait donc utile tant pour la pratique que pour le déroulé de l'étude, diminuant la probabilité d'une prescription d'un tel traitement en ouvert par les médecins investigateurs.

On comprend aussi que, si l'étude PARAGON-HF avait été positive, il est fort possible que l'indication du sacubitril/valsartan aurait pu être limitée aux seuls patients déjà traités par un IEC ou un ARA2 et, en ce cas, à la place de celui-ci. C'est d'ailleurs l'indication qu'a cette molécule chez les patients ayant une IC à FEVG altérée au terme

de l'étude PARADIGM-HF, construite, on aura compris pourquoi, sur le même principe. Il aurait même pu être possible qu'il soit demandé au laboratoire développant la molécule d'apporter la preuve de l'utilité d'associer le sacubitril au valsartan plutôt que de le développer et de le fournir de façon isolée.

2. Presque positif? " Il faut penser contre le cerveau"

En faisant remarquer que les données concernant le résultat sur le critère primaire de l'étude PARAGON-HF étaient constituées d'une valeur de p à 0,06 et d'un intervalle de confiance à 95 % à 0,75-1,01, certains observateurs ont pensé ou même affirmé que l'étude était "presque positive", que l'objectif avait été "manqué de peu", que peut-être "2 à 3 événements de plus dans le groupe contrôle" auraient modifié le résultat en faveur du traitement. Que les résultats sur plusieurs critères secondaires et/ou sous-groupes étant démonstratifs, il serait donc logique d'utiliser la molécule évaluée chez certains patients ayant une ICFEP.

Oui, 2 ou 3 événements de plus auraient peut-être changé le résultat (en remarquant toutefois que la valeur de p pour la significativité n'était pas de 0,05 mais de 0,048), mais l'inverse est tout aussi vrai et 2 à 3 événements de plus, s'ils étaient survenus dans le groupe intervention, auraient tout aussi bien pu conduire à creuser l'écart en défaveur du traitement. Et ce, même si intuitivement la vue des courbes d'événements suggère qu'il aurait pu y avoir un bénéfice.

Rappelons que la précision d'un résultat dépend moins du nombre d'événements que de la taille de la population

dans laquelle ils sont mesurés et que, plus on s'éloigne du début de l'étude en prenant en compte le jour de l'inclusion des patients (principe des analyses de Gosh-Lin et de Kaplan-Meier), moins il y a de patients, et plus la précision de l'effet diminue. Il est d'ailleurs surprenant que le nombre de patients pris en compte au fur et à mesure du suivi de l'étude n'ait pas été rapporté sous les courbes d'événements, et ce, tant lors de la présentation des résultats que dans la publication dans le *New England Journal of Medicine*.

De ce fait, l'hypothèse primaire sur laquelle le raisonnement statistique de cette étude a été bâti n'est pas validée. En d'autres termes, cette étude ne démontre pas l'hypothèse évaluée, elle est à considérer comme neutre ou négative dans une terminologie commune et toutes les analyses en sous-groupes ou en critères secondaires, pour intéressantes qu'elles puissent être, ne sont que des hypothèses dont la valeur doit être vérifiée par des recherches adaptées.

3. Pourquoi encore un échec ?

Dès lors que l'étude PARAGON-HF ne démontre pas le bénéfice du traitement qu'elle évalue, se pose la question de la raison de cet échec. Et, comme toujours en la matière, plusieurs explications et modèles de raisonnement sont possibles.

>>> La première explication, et la plus simple, est que le traitement n'apporte pas de bénéfice même si l'on peut avoir l'impression du contraire.

>>> La deuxième est que l'étude a peut-être manqué de puissance pour démontrer un effet bénéfique.

>>> Enfin, si la qualité de l'étude est bonne et qu'il n'y a pas eu d'erreur de 2^e espèce (ce que l'on ne sait pas), d'autres explications peuvent être envisagées parmi lesquelles les caractéristiques de l'étude en matière de patients inclus et de critères analysés. Ainsi, parmi les hypothèses qui ont été les plus évoquées lors de l'ESC, il y a le fait que le traitement pourrait être efficace lorsque la FEVG est comprise dans une certaine fourchette uniquement (par exemple 45 à 55 % mais pas au-delà), que le traitement ne serait pas efficace en cas d'amylose cardiaque et que les patients ayant cette maladie n'auraient pas dû être inclus dans l'étude... Ici, le raisonnement postule que le traitement serait efficace, mais seulement sur certains critères cliniques et/ou sur certains groupes de patients. En la matière, de très nombreuses hypothèses sont recevables dès lors qu'elles s'appuient sur des arguments plausibles mais, quelles que soient ces hypothèses, elles ne pourront changer la pratique sans que leur valeur n'ait été validée préalablement.

POUR EN SAVOIR PLUS

SOLOMON SD, MC MURRAY JIV, ANAND IS *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2019. doi:10.1056/NEJMoa1908655

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.

Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

Comment analyser les résultats de l'analyse en sous-groupes d'une étude ?



T. PEZEL

Service de Cardiologie, CHU Lariboisière, PARIS ;
Unité Inserm-UMR 942, PARIS.

Les analyses en sous-groupes deviennent de plus en plus fréquentes dans les études cliniques, mais comment doit-on les analyser en pratique ? En effet, on commence à connaître le principe : lorsqu'une étude est négative, les auteurs nous proposent toujours des résultats d'analyse en sous-groupes avec un résultat qui devient significatif dans certains sous-groupes d'intérêt clinique de l'étude, comme très récemment à l'ESC 2019 avec l'étude PARAGON-HF. Mais alors que peut-on en retenir ? Quelles sont les limites de ce type de résultat ?

pas seulement dans un sous-groupe particulier qui expliquerait que le résultat global soit statistiquement significatif.

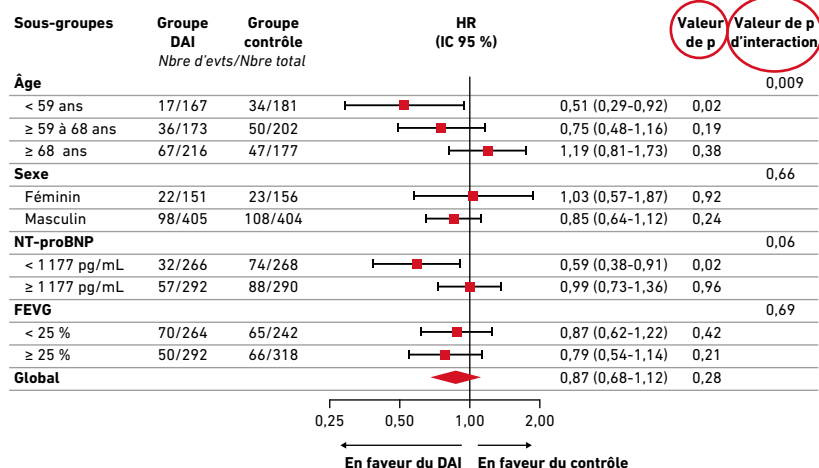
Dans ce but, les auteurs utilisent souvent un **test d'homogénéité sur une analyse en sous-groupes** afin de tester l'interaction

Principe de l'analyse en sous-groupes

Dans les études thérapeutiques, l'analyse en sous-groupes consiste à **comparer l'efficacité de la nouvelle intervention dans une partie limitée de l'effectif total** (par exemple, seulement chez les patients en FA). Elle permet ainsi de mettre en évidence des résultats qui se rapportent à cette sous-population d'intérêt clinique sélectionnée par les auteurs.

Intérêt de l'analyse en sous-groupes

L'intérêt d'avoir accès aux résultats d'analyse en sous-groupes est avant tout de **pouvoir s'assurer de l'homogénéité du résultat dans les différents sous-groupes**. En effet, plus le résultat sur le critère de jugement est homogène dans les différents sous-groupes évalués (âge, sexe, comorbidités...), plus cela traduit un effet clinique global chez l'ensemble des patients de la population étudiée, et



Analyse détaillée de cette figure :

- sur l'axe des abscisses : on note l'effet du traitement (rapport de cotes pour le décès ou l'invalidité) ;
- sur l'axe des ordonnées : on place les sous-groupes selon une échelle arbitraire ;
- sur chaque ligne = l'effet du traitement observé dans un sous-groupe est représenté par un symbole (rond ou carré) entouré d'un trait horizontal qui représente l'intervalle de confiance associé ;
- en regard de chaque sous-groupe :
 - on fait figurer les statistiques résumées avec le nombre d'événements et effectifs pour chacun des 2 groupes de traitement (**à gauche de la figure**), ainsi que l'effet du traitement (HR) avec son intervalle de confiance et son degré de significativité p (**à droite de la figure**) ;
 - on rapporte la valeur de p d'interaction associée à chaque test d'homogénéité réalisé (**tout à droite de la figure**).

Encadré 1 : Diagramme de Forest d'analyse en sous-groupes d'une étude thérapeutique évaluant l'efficacité du DAI (défibrillateur automatique implantable) sur cardiopathie non ischémique (étude DANISH, NEJM 2016).

entre telle ou telle caractéristique définissant un sous-groupe (p. ex : patients en FA, patients diabétiques, patients insuffisants rénaux) et le résultat sur le critère de jugement principal de l'étude. Nous pouvons retenir que si **p d'interaction < alpha pour le test d'homogénéité**, alors on peut évoquer que le résultat sur le critère de jugement principal est différent d'un sous-groupe à l'autre (**encadré 1**).

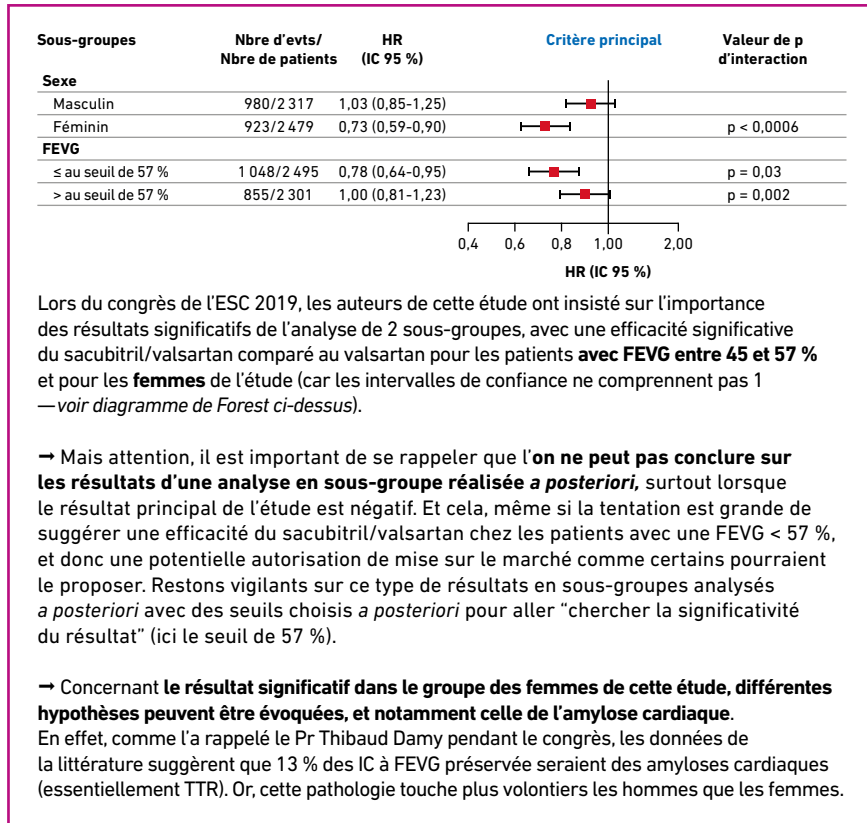
Pourquoi ne peut-on pas conclure sur les résultats d'une analyse en sous-groupes ?

Il est important de noter qu'il existe systématiquement un **défaut de la puissance a priori** en raison du faible effectif du sous-groupe. En effet, le nombre de sujets nécessaires (NSN) a été calculé pour obtenir une puissance *a priori* satisfaisante sur le critère de jugement principal avec l'ensemble de l'effectif de la population étudiée, et non pas sur une partie de l'effectif. Ainsi, en cas de résultat statistiquement significatif sur un sous-groupe, il faudra refaire une étude spécifique dans le sous-groupe considéré.

Attention, nous devons rester vigilants face à certains essais thérapeutiques qui l'utilisent à tort, pour pallier l'absence de significativité du critère de jugement principal car il est souvent aisé de trouver *a posteriori* un sous-groupe particulier où la différence est significative. En effet, la conclusion sur un sous-groupe peut être fausse car simplement liée au hasard, si elle n'a pas été prévue *a priori* (**encadré 2**).

Quel est l'intérêt d'utiliser une randomisation stratifiée pour réaliser ensuite une analyse en sous-groupes ?

Pour rappel, la **randomisation stratifiée** correspond à un cas particulier de randomisation qui consiste à forcer une répartition équilibrée du ou de plusieurs facteur(s) de stratification entre les



Encadré 2 : Analyse en sous-groupes de l'étude négative évaluant l'efficacité du sacubitril/valsartan versus placebo chez des insuffisants cardiaque à FEVG préservée (étude PARAGON-HF, NEJM, 2019).

2 groupes afin de limiter le risque de biais de confusion dans l'analyse. Ainsi, il est important de savoir que la **randomisation stratifiée permet d'augmenter la validité interne (fiabilité) des analyses en sous-groupes**. En effet, en réalisant une randomisation stratifiée *a priori* sur les sous-groupes les plus importants pour notre étude, on augmente la fiabilité des résultats de l'analyse en sous-groupes qui sera réalisée *a posteriori* (car en stratifiant *a priori* sur ces critères, on prouve que le choix d'analyser le critère de jugement principal dans ces sous-groupes était prévu avant même que l'étude ne commence, et donc que l'on n'a pas choisi les sous-groupes significatifs *a posteriori*, pour nous arranger !). Attention, cela ne signifie pas pour autant que les auteurs ont le droit d'en tirer une conclusion : **on ne peut jamais conclure sur une analyse en sous-groupes !**

Conclusion

D'un point de vue méthodologique, il est important de retenir que l'on n'est pas autorisé à conclure sur les résultats des analyses en sous-groupes, *a fortiori* lorsque le résultat principal de l'étude est négatif.

Les deux rôles essentiels des analyses en sous-groupes sont donc :

- à **visée complémentaire** : pour venir densifier le message porté par le résultat principal de l'étude, lorsque celui-ci est bien significatif, permettant de s'assurer de l'homogénéité du résultat dans les différents sous-groupes ;
- à **visée exploratoire** : afin de guider le *design* de futures études au sein d'un sous-groupe d'intérêt (l'objectif sera alors de confirmer le résultat évoqué en sous-groupe).

NOUVEAU

ASSOCIÉS POUR GAGNER



Liporosa® 1 gélule par jour
2 dosages : 10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg

1^{re} association fixe Rosuvastatine - Ezétimibe

Liporosa® est indiqué comme adjuvant à un régime alimentaire en traitement de substitution de l'hypercholestérolémie primaire chez des patients adultes contrôlés de manière adéquate par les deux substances actives individuelles administrées simultanément à la même posologie.

Pour une information complète sur Liporosa®, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>