

■ Mensuel
Janvier 2023

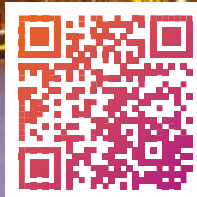
réalités

n° 378

CARDIOLOGIQUES

Congrès de l'AHA – Novembre 2022

Rédaction : F. Diévert



www.realites-cardiologiques.com

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

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. Lesbire, Pr S. Levy, Pr J.M. McKenna,
Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté, Pr A. Nitenberg,
Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier, Pr J. Puel,
Pr M. Safar, Pr K. Schwartz, Pr P.W. Serruys,
Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw,
Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarengo, 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. Lung,
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. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman,
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana,
Dr L. Fermont, Dr J.M. Foul, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain,
Dr J.M. Juillard, 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. Tafaneli, 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

A. Oudry, M. Meissel

PUBLICITÉ

D. Chargy
C. Poussin (assistante)

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

IMPRIMERIE

Imprimerie : L'Ormont
88100 Saint-Dié-des-Vosges
Commission paritaire : 0127 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2023

Sommaire

Janvier 2023

n° 378

CONGRÈS DE L'AHA NOVEMBRE 2022

Rédaction : F. Diévert

- 3** **Éditorial**
Les apports des études présentées lors de l'AHA 2022
- 5** **Étude STRONG-HF : comment agir vite et bien au décours d'une décompensation cardiaque ?**
- 9** **Étude PROMINENT : quelle place pour les fibrates et quelle influence de la diminution des triglycérides en prévention cardiovasculaire ?**
- 15** **Étude EMPA-KIDNEY : apport d'une gliflozine dans la maladie rénale chronique et synthèse d'un premier cycle d'études**
- 22** **Étude RESPECT-EPA : la saga des oméga-3 continue**
- 31** **Étude ISCHEMIA-Extend : faut-il revasculariser la maladie coronaire chronique même lorsqu'il y a une ischémie myocardique ?**
- 37** **La technique CRISPR-Cas9 appliquée *in vivo* à une maladie chez l'homme**
- 40** **Étude OCEAN (a) Dose : la Lp(a) sera-t-elle une nouvelle cible lipidique en thérapeutique ?**



Principales abréviations utilisées dans ce numéro			
ARA2	Antagoniste du récepteur à l'angiotensine 2	FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
BSA	Bloqueur du système rénine-angiotensine	IC	Insuffisance cardiaque
CV	Cardiovasculaire	IC FEP/FER	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée/réduite
DFG	Débit de filtration glomérulaire	IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
DT2	Diabète de type 2	MRC	Maladie rénale chronique
ETC	Essai thérapeutique contrôlé	RAC	Rapport albuminurie/créatininurie

Congrès – AHA novembre 2022

Éditorial

Les apports des études présentées lors de l'AHA 2022



F. DIÉVERT
Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

“La critique est plus facile que la pratique.”
George Sand

Les sessions scientifiques de l'*American Heart Association* se sont tenues à Chicago du 5 au 7 novembre 2022.

■ L'avenir de la participation française

Elles ont été marquées par plusieurs nouveautés mais la première sur laquelle je souhaite insister est la participation française qui est devenue extrêmement faible et je ne parle pas là des conférenciers. Certes, deux des études majeures parmi celles présentées, les études STRONG-HF et PROMINENT, avaient été élaborées par des Français, mais le problème posé est celui de l'auditoire qui ne représente pas plus de trois dizaines de cardiologues français.

Les raisons de la faiblesse de la participation française sont multiples et deux semblent prédominer. La première est la désaffectation de plusieurs médecins français pour un long voyage, quasiment aussi long que le congrès lui-même (dont la durée a été fortement réduite), sachant que les sessions peuvent être vues en format virtuel. La deuxième est la quasi-impossibilité dorénavant (du fait de l'évolution réglementaire et financière), d'obtenir une prise en charge ou un défraiement pour tout ou partie, par l'industrie pharmaceutique, comme cela était le cas auparavant, même si cela constitue un conflit d'intérêts manifeste.

La somme à déboursier pour participer à un tel congrès est importante : 1 700 € d'inscription, au moins 1 000 € pour le voyage, 1 200 € pour l'hôtellerie et 500 € de restauration (l'inflation américaine ayant fait son œuvre). Soit au minimum, 4 400 €.

Faute de participation de l'industrie, les cardiologues intéressés par l'actualité de leur spécialité et par la convivialité spécifique aux congrès, vont donc devoir choisir entre plusieurs options. La première est de ne plus aller outre-Atlantique et de suivre les sessions en visioconférence lorsque cela est possible. Cela nécessite une inscription et donc des frais *a minima*. Mais le plus marquant est que des médecins

■ Congrès – AHA novembre 2022

hospitaliers et leurs équipes ont déjà indiqué qu'ils n'enverront plus de communications dans les congrès américains. C'est un choix qui, de toute évidence, pénalise la recherche française. La deuxième est de trouver d'autres modes de financement (bourses, invitation par le congrès selon divers arrangements...). Enfin, la troisième est d'accepter de se financer soi-même en incluant la somme dépensée dans ses frais professionnels, lorsque cela est faisable. Mais, s'il est possible de les déduire en tant que frais, la somme est somme toute conséquente et l'intérêt de la déduction dépend du taux marginal d'imposition. De ce fait, il faut que le médecin accepte de financer sa formation médicale.

Outre la pénalisation évoquée de la recherche française, il en résulte aussi que la couverture de ces congrès par les divers cardiologues, faisant quasiment office de journalisme médical, va se réduire et qu'elle ne sera pas relayée de façon fiable par d'autres moyens de communication, les réseaux sociaux étant mal adaptés à ce qui fait la culture scientifique et la pratique qui doit en découler. Les modalités et la qualité de la formation continue des médecins vont donc diminuer.

■ Les études

Plusieurs études présentées à l'AHA seront rapportées dans ce dossier et j'ai choisi de les aborder sur le mode de la discussion, de leurs apports pour la pratique ou la réflexion concernant les problèmes qu'elles permettent ou non de résoudre et les perspectives qu'elles ouvrent.

Plusieurs études ont des conséquences pratiques immédiates :

- l'étude STRONG-HF propose une méthode pour arriver rapidement à prescrire les traitements bénéfiques aux patients venant d'être hospitalisés pour une insuffisance cardiaque ;
- l'étude PROMINENT sonne probablement le glas de l'utilisation des fibrates dans la prévention cardiovasculaire ;
- l'étude EMPA-KIDNEY confirme l'effet néphroprotecteur des gliflozines dans la maladie rénale chronique, qu'il y ait ou non un diabète de type 2.

D'autres études ne permettent pas d'aboutir à des conclusions fiables ou pratiques :

- l'étude RESPECT-EPA ne confirme pas les effets bénéfiques de l'ecosapent ethyl en prévention cardiovasculaire secondaire, mais elle manque assurément de puissance et ne remet pas en cause les résultats de l'étude REDUCE-IT ;
- l'étude ISCHEMIA-Extend ne permet pas de savoir si la revascularisation coronaire précoce est supérieure à moyen terme au traitement médical initialement exclusif chez des patients ayant une maladie coronaire avérée, stable et une ischémie myocardique documentée.

Enfin, d'autres études ouvrent des perspectives thérapeutiques nouvelles :

- l'étude utilisant la technique du CRISPR-Cas9 pour la prise en charge de l'amylose cardiaque à transthyrétine montre qu'il est possible d'utiliser cette technique *in vivo* par injection intraveineuse ;
- l'étude OCEAN (a) Dose montre qu'il est possible de diminuer de 100 % les taux plasmatiques de Lp (a).

Bonne lecture !

■ Congrès – AHA novembre 2022

Étude STRONG-HF : comment agir vite et bien au décours d'une décompensation cardiaque ?

→ F. DIÉVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

■ Contexte et enjeu

Il a été démontré que plusieurs traitements pharmacologiques peuvent améliorer le pronostic de patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (IC FER). De ce fait, ces traitements doivent être proposés aux patients ayant cette maladie aussi systématiquement que possible et en atteignant les doses cibles. Par dose cible il est entendu, la dose cible proposée dans les essais thérapeutiques contrôlés (ETC) ayant évalué ces traitements contre placebo, ou à défaut, comme dans ces ETC, la dose maximale tolérée en-deçà de la dose cible. Le terme dose optimale paraît donc préférable à celui de dose cible.

Face à cette proposition de prise en charge, les registres de pratique montrent de façon récurrente, d'une part, que le pronostic de patients venant d'être hospitalisés pour une décompensation cardiaque est caractérisé par des taux élevés de ré-hospitalisations précoces et par une mortalité élevée, et d'autre part, que ces patients n'ont que rarement une prescription des traitements bénéfiques et encore plus rarement une telle prescription rapidement et aux doses optimales, ce qui peut constituer une perte de chance.

En 2021, la Société européenne de cardiologie (ESC) a promulgué de nou-

velles recommandations pour la prise en charge des patients ayant une IC FER comportant des nouveautés notables parmi lesquelles :

- le fait que le traitement de base de l'IC FER doit reposer sur quatre piliers. Tous les patients ayant cette maladie doivent recevoir, s'ils les tolèrent : un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA2) ou du sacubitril-valsartan (ARNI) ce qui sera résumé par l'acronyme IEC/ARA2/ARNI, un bêtabloquant, un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ARM) et un inhibiteur de la SGLT2 (gliflozine) ;
- la liste des molécules et de leurs doses cibles qui ont démontré dans des ETC spécifiques qu'elles sont bénéfiques et donc quelles molécules doivent être utilisées en pratique ;
- le libre choix laissé au médecin quant à la stratégie de début, l'ordre d'utilisation et l'augmentation des doses de ces traitements ;
- enfin, les traitements reconnus comme bénéfiques doivent être débutés avant la sortie hospitalière des patients hospitalisés pour décompensation cardiaque (classe 1, niveau C). Il n'est pas précisé que le patient doit sortir de l'hôpital avec la dose optimale de chacune des quatre classes thérapeutiques de base, ce qui paraît difficile à envisager, mais une molécule de chacune de ces quatre classes thérapeutiques de base devrait être débutée dès la phase hospitalière. Surtout, une consultation doit être programmée dans les huit à quinze jours qui suivent la sortie de l'hôpital pour vérifier s'il y a ou non des signes de congestion,

évaluer la tolérance des traitements et continuer l'augmentation des doses des traitements jusqu'aux doses optimales.

En France (mais pas seulement), la crise de la démographie médicale et une organisation des soins non adaptée à ce type de problème rendent difficile d'obtenir dans les huit à quinze jours suivant une sortie de l'hôpital pour décompensation cardiaque, une consultation auprès d'un cardiologue, ce qui rend ces recommandations peu opérationnelles. Plus encore, et même si cela paraît intuitivement logique, il n'est pas démontré qu'une telle stratégie thérapeutique avec un recours précoce au cardiologue et l'atteinte rapide des doses optimales apporte un bénéfice clinique réel.

De ce fait, une telle proposition peut être considérée comme relevant d'un apport théorique, justifiant en corollaire que le médecin qui l'applique soit convaincu de son bien-fondé puis qu'une organisation spécifique puisse se mettre en place afin de l'appliquer. Cette organisation mobilise du temps, des volontés, de la logistique. Parmi les pistes possibles d'une telle organisation, on peut envisager une collaboration avec le médecin traitant et une entente entre le cardiologue hospitalier et le cardiologue correspondant, une à quatre consultations par semaine, spécifiquement bloquées par les cardiologues dans cet objectif, la télésurveillance, des structures comprenant du personnel de pratique avancée (comme celles parfois mises en place par des associations de cardiologues), un réseau "insuffisance cardiaque", des centres de réhabilitation

Congrès – AHA novembre 2022

cardiaque, des structures hospitalières dédiées, etc. La diversité des possibilités illustre l'absence de schéma directif global et de validation d'une pratique plutôt qu'une autre.

C'est dans ce contexte qu'il faut envisager les apports de l'étude STRONG-HF (*Safety, Tolerability and Efficacy of Rapid Optimization, Helped by NT-proBNP Testing, of Heart Failure Therapies*). Cette étude a des limites qu'il faut connaître et a été débutée avant que ne soient proposées les recommandations de 2021 de l'ESC. Elle a cependant des apports majeurs, tant pour le pronostic des patients venant d'être hospitalisés pour une décompensation cardiaque que pour la pratique française.

Méthode de l'étude STRONG-HF

L'étude STRONG-HF a été un essai thérapeutique contrôlé, randomisé, conduit en ouvert afin de comparer la sécurité et les effets sur le pronostic de deux stratégies de prise en charge de patients venant d'être hospitalisés.

Les patients éligibles devaient être hospitalisés pour une décompensation cardiaque, quelle que soit leur fraction

d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), avoir un NT-proBNP au moins égal à 1 500 pg/mL, et ne pas recevoir les doses optimales des traitements de fond, bénéfiques et recommandés dans l'insuffisance cardiaque (IC).

Les deux stratégies comparées étaient les suivantes :

– la stratégie contrôle consistant en une prise en charge usuelle, c'est-à-dire celle faisant que le patient suit le circuit habituel de la localité dans laquelle il vient d'être hospitalisé pour décompensation cardiaque ;

– la stratégie intervention, construite pour atteindre en quinze jours des doses optimales des traitements recommandés dans l'IC. Chez les patients ayant dans les 24 heures précédant la randomisation, toutes leurs mesures de pression artérielle systolique (PAS) au moins égales à 100 mm Hg, une fréquence cardiaque au moins égale à 60 bpm et une kaliémie inférieure ou égale à 5 mEq/L, l'intervention consistait à prescrire avant la sortie hospitalière tous les traitements de fond recommandés à demi-dose : bêtabloquants, IEC/ARA2/ARNI et ARM. Ils pouvaient être prescrits le même jour chez les patients hémodynamiquement stables, ou sinon sur plusieurs jours. Après la sortie de l'hôpital, les patients étaient revus en consultation

pour évaluer la tolérance du traitement à une, deux, trois et six semaines. Lors de la consultation de deux semaines, les traitements étaient augmentés à la pleine dose recommandée (**fig. 1**).

Le critère primaire évalué était composé de la mortalité toute cause et des ré-hospitalisations pour IC à 180 jours. Il avait été calculé qu'il faudrait enrôler 1 800 patients dans l'essai pour démontrer une réduction significative du risque ($p < 0,05$).

Résultats de l'étude STRONG-HF

Les résultats de cette étude ont été publiés dans le *Lancet* en novembre 2022, concomitamment à leur présentation par le Pr Alexandre Mebazaa, son investigateur principal.

L'étude a été interrompue avant son terme lors d'une analyse intermédiaire pour un bénéfice clinique net en faveur du groupe intervention.

À l'inclusion et en moyenne, les 1 078 patients étaient âgés de 63 ans, avaient un NT-proBNP à 4 026 pg/mL, une FEVG à 36,3 % (68 % des patients avaient une FEVG inférieure à 40 %) et 25 % avaient déjà été hospitalisés pour

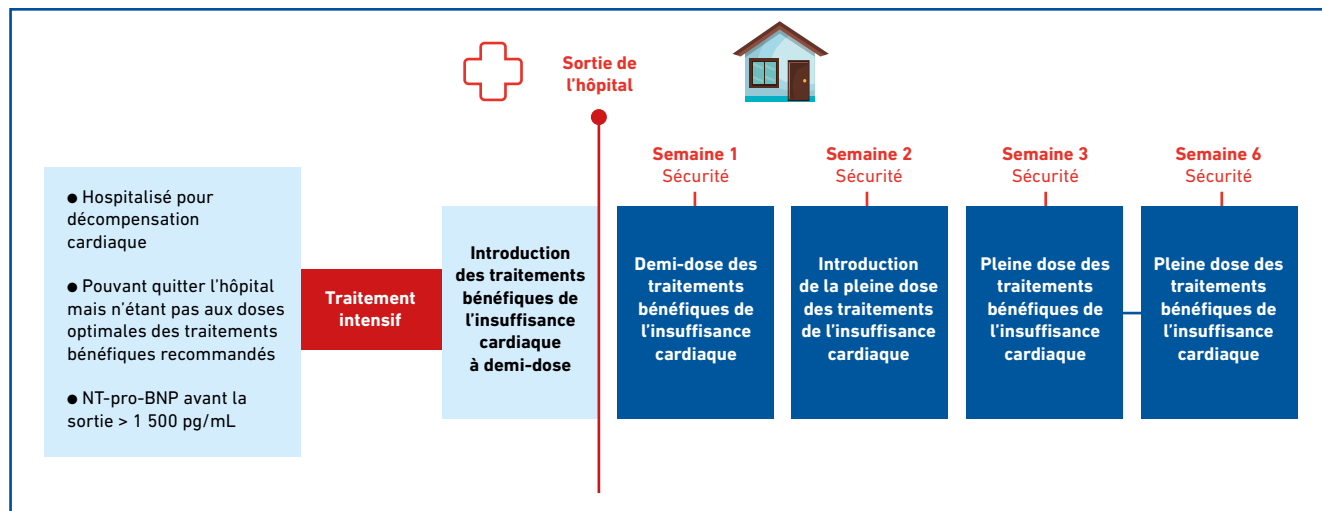


Fig. 1 : Le schéma thérapeutique de STRONG-HF.

une décompensation cardiaque lors des douze mois précédents. Leur origine géographique était la suivante : 65 % ont été inclus en Russie, 22 % en Afrique, 9 % en Europe de l'Est et de l'Ouest et 4 % en Amérique du Sud.

À 90 jours de suivi moyen, dans le groupe intervention par rapport au groupe contrôle, il y avait plus de patients qui avaient les doses pleines des traitements recommandés (bloqueurs du système rénine-angiotensine 55 contre 2 %, bêtabloquants 49 contre 4 %, ARM 84 contre 46 %) et le taux de NT-proBNP était en moyenne plus bas (1 356,6 contre 1 729,5 pg/mL, $p = 0,0003$) de même qu'étaient moindres les signes cliniques objectifs d'IC.

À 180 jours, dans le groupe intervention, par rapport au groupe contrôle, ont été constatés :

- significativement moins d'événements du critère primaire (décès et hospitalisations pour IC à 180 jours) : 74 (15,2 %) contre 109 (23,3 %) soit une différence absolue de risque de 8,1 % (IC95 % : 2,9-13,2 ; $p = 0,0021$; RR : 0,66 ; IC95 % : 0,50-0,86) ;
- plus d'événements indésirables (41 contre 29 %) sans différence en matière d'événements indésirables sérieux (16 contre 17 %) ;
- pas de différence dans l'incidence des décès toutes causes (RR : 0,84 ; IC95 % : 0,56-1,26) et des décès de cause CV (RR : 0,74 ; IC95 % : 0,47-1,16) ;
- une diminution significative des hospitalisations pour IC (RR : 0,56 ; IC95 % : 0,38-0,81 ; $p = 0,001$).

Le résultat sur le critère primaire a été homogène quels que soient la FEVG, l'âge et le NT-proBNP (inférieur ou supérieur à la médiane).

■ Discussion

À la description de l'étude, on en comprend rapidement les limites de validité interne et externe.

POINTS FORTS

- L'étude STRONG-HF a été un essai d'évaluation d'une stratégie thérapeutique définie par une périodicité des consultations et par leur contenu, chez des patients venant d'être hospitalisés pour décompensation cardiaque.
- Elle démontre que l'atteinte rapide de posologies cibles des traitements recommandés, car bénéfiques sur le pronostic, est faisable et sûre et permet, par rapport à une stratégie usuelle de prise en charge de ces patients d'améliorer leur pronostic clinique à six mois.

1. Limites de validité interne

Elle a été effectuée en ouvert. Mais c'est le principe même de l'étude qui le justifie puisqu'il s'agit de comparer deux stratégies ou logistiques de prise en charge d'une maladie et non strictement d'évaluer un traitement contre un comparateur. L'étude STRONG-HF évaluant la faisabilité d'une stratégie définie par une fréquence de consultations et le contenu de celles-ci comparativement à une stratégie usuelle, ne semble pouvoir être conduite qu'en ouvert.

Elle a inclus des patients pouvant avoir une IC à FEVG conservée. Or, pour cette catégorie de patients, il n'y avait pas, à l'époque où a été programmée cette étude, de traitement de fond validé comme bénéfique. Tout au plus une indication que certaines classes thérapeutiques apportent un bénéfice, notamment en matière de prévention des hospitalisations pour IC en cas de FEVG dite intermédiaire, et la possibilité que les ARM améliorent réellement le pronostic, quelle que soit la FEVG. Dans cette étude, 85 % des patients avaient une FEVG inférieure à 50 % et l'on peut raisonnablement envisager que les prescriptions proposées aient pu apporter un bénéfice chez ce type de patients, justifiant leur utilisation.

2. Limites de validité externe

Les gliflozines ne faisaient pas partie des traitements à proposer dans l'étude. Cela

est logique puisque l'étude a été principalement conçue en 2017 et a débuté en mai 2018, époque à laquelle les gliflozines n'avaient pas encore été évaluées dans l'IC. Les résultats de l'étude DAPA-HF, les premiers concernant les gliflozines dans l'IC, n'ont été connus qu'en novembre 2019. Toutefois, il est raisonnable d'envisager au terme des ETC ayant évalué des gliflozines dans l'IC, quelle que soit la FEVG (que les patients soient hospitalisés ou non), que :

- la prescription d'une gliflozine est possible dans le cadre du protocole de l'étude STRONG-HF et qu'elle devrait être bien tolérée dès lors que les précautions de prescriptions en matière de volémie et de PAS sont respectées ;
- la prescription d'une gliflozine aurait probablement majoré l'ampleur du résultat obtenu car il a été démontré qu'elles exercent un bénéfice précoce, c'est-à-dire dès leur premier mois de prescription, quelle que soit la FEVG, bénéfice se traduisant par une diminution du risque d'hospitalisation pour IC.

L'étude a été conduite dans des pays dont le système de soins n'est pas représentatif de la situation française. Pour mémoire, 65 % des patients ont été inclus en Russie, 22 % en Afrique, 9 % en Europe de l'Est et de l'Ouest et 4 % en Amérique du Sud. Les taux d'obtention des doses recommandées des traitements à 90 jours ont été extrêmement faibles dans le groupe contrôle : 2 % pour les IEC/ARA2/ARNI, 4 % pour les bêtablo-

Congrès – AHA novembre 2022

quants et 46 % pour les ARM. De même, sauf pour les ARM, les taux d'atteintes des doses optimales des traitements dans le groupe intervention ont été relativement faibles, obtenus chez environ 50 % des patients. Il n'est pas exclu que la première limite explique la deuxième. Cependant, ces limites se révèlent être un avantage puisque, finalement, elles permettent de comparer une stratégie d'intervention précoce à une stratégie inefficace en matière d'atteinte de prescription des traitements bénéfiques et d'atteinte des doses optimales. De ce fait, ces limites contribuent à démontrer que la stratégie d'intervention précoce permet de réduire significativement et amplement (réduction relative de 34 %) le risque des décès et des ré-hospitalisations pour IC à 180 jours.

3. Limites plus générales et implications

Le bénéfice clinique pourrait être envisagé comme uniquement partiel puisqu'il est principalement le fait d'une diminution des hospitalisations pour IC, sans diminution des décès toutes causes et au prix de plus d'événements indésirables dans le groupe intervention. Mais ce bénéfice est majeur si l'on prend en compte le fait que, dans le groupe contrôle le taux de ré-hospitalisations pour IC a été de 17,5 % à 6 mois, contre 9,5 % dans le groupe intervention. Enfin, si le taux d'effets indésirables a été plus élevé dans le groupe intervention, il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes en matière d'effets indésirables sérieux.

Il semble donc possible de conclure qu'une stratégie intensive précoce est bénéfique et donc justifiée. Il reste

cependant à démontrer qu'une stratégie, telle que celle proposée dans cette étude, permet une réelle augmentation d'atteinte des doses optimales par rapport à la stratégie usuelle utilisée en France (ce qui semble envisageable) et à démontrer directement qu'un taux précocement plus élevé d'atteinte des doses optimales améliore le pronostic.

Quoi qu'il en soit, l'apport majeur de cette étude est de montrer que, lorsqu'une organisation locale des soins pour la prise en charge d'un patient hospitalisé pour décompensation cardiaque n'est pas optimale, dans le sens où elle ne permet pas aux patients d'avoir les traitements recommandés et aux doses optimales, il existe un schéma logistique permettant d'atteindre l'objectif. Il repose sur :

- l'introduction au moins à mi-dose de tous les traitements recommandés avant la sortie hospitalière, en respectant certaines précautions d'usage en matière de symptômes, volémie, PAS, FC et kaliémie ;
- des consultations par du personnel paramédical à une, deux, trois et six semaines après la sortie hospitalière. Ce personnel, en l'état actuel de la situation française, semble devoir être hospitalier ou inclus dans une organisation spécifique (réseau, centre de rééducation, structure dédiée...). Sa fonction est de vérifier la tolérance, mais probablement aussi, dans le temps dévolu à ces consultations, de proposer une éducation thérapeutique sur l'IC ;
- une consultation par un médecin, deux semaines après la sortie hospitalière dont l'objectif est de permettre que les traitements soient augmentés à la pleine dose recommandée. Au gré des ententes locales, cette consultation peut

être hospitalière ou non, c'est-à-dire, dans ce deuxième cas, effectuée par le cardiologue habituel du patient. Ce cardiologue reprenant, dans tous les cas de figure, le suivi de son patient au terme de la mise en place de cette stratégie d'obtention rapide des doses optimales des traitements de l'IC.

■ En pratique

L'étude STRONG-HF pallie un manque en validant un schéma d'obtention rapide et cliniquement bénéfique, des doses optimales des traitements de l'IC chez des patients venant d'être hospitalisés pour décompensation cardiaque.

Pour être mis en pratique, ce schéma justifie de discussions entre les cardiologues hospitaliers et les cardiologues traitants des patients hospitalisés, afin d'établir en bonne entente. Concernant notamment celui des deux cardiologues qui peut faire la consultation des quinze jours suivants l'hospitalisation, et afin de définir sur quelle structure paramédicale doivent reposer les consultations de suivi et de vérification de la tolérance des traitements à envisager un, deux, trois et six semaines après la sortie hospitalière.

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, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.

■ Congrès – AHA novembre 2022

Étude PROMINENT : quelle place pour les fibrates et quelle influence de la diminution des triglycérides en prévention cardiovasculaire ?

→ F. DIÉVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

■ Contexte et enjeux

1. Le LDL cholestérol et ses traitements en priorité

Au terme de plus de 70 ans d'études épidémiologiques d'observation et de 60 ans d'essais thérapeutiques contrôlés (ETC) ayant évalué la relation entre paramètres lipidiques plasmatiques, leur variation pharmacologique et le pronostic cardiovasculaire (CV) considéré en matière de risque d'événements athérombotiques tels les infarctus du myocarde (IDM) et les AVC, plusieurs conclusions peuvent être formulées :

- le LDL cholestérol (LDL-c), ou tout au moins l'ApoB, sont d'authentiques facteurs de risque CV : plus le LDL-c est bas ou abaissé, plus le risque CV est faible ;
- le HDL cholestérol (HDL-c) ne peut pas être considéré comme un facteur de risque CV à triple titre : il existe une relation en forme de courbe en U entre le risque CV et les taux de HDL-c plasmatique (le risque CV est le plus faible pour des valeurs moyennes de HDL-c mais augmente lorsque les taux de HDL-c sont plus bas ou plus élevés que ces valeurs moyennes), cette relation en U entre valeur du HDL-c et pronostic CV est aussi constatée pour la mortalité non CV et la mortalité par cancer et, enfin,

aucun ETC, sauf un, l'étude VA-HIT, n'a mis en évidence de corrélation entre l'augmentation du HDL-c par un moyen pharmacologique et la diminution du risque CV ;

- le statut des triglycérides n'est pas définissable. Il existe de forts arguments pour en faire un marqueur de risque CV, mais les démonstrations d'un lien entre triglycérides et maladies CV ont des biais et il n'y a aucune preuve qu'une diminution pharmacologique des triglycérides diminue le risque CV.

Ainsi, il a été clairement démontré que le bénéfice CV d'un traitement agissant sur les lipides est corrélé à sa puissance à diminuer le LDL-c et à son absence d'effets indésirables sérieux. L'utilité du traitement dépend du risque CV global du patient, de son niveau initial de LDL-c, de l'importance, de la précocité et de la durée de la diminution du LDL-c. Le choix des traitements agissant sur les paramètres lipidiques est actuellement principalement guidé par leurs niveaux de preuve d'efficacité dépendant souvent de leur chronologie d'évaluation, et par leur prix. Ainsi, si les anti-PCSK9 sont les plus puissants à diminuer le LDL-c avec une grande sécurité d'emploi, leur prix et leur niveau d'évaluation les relèguent à être utilisés après les statines. De même, le niveau modéré d'évaluation et l'effet modéré de baisse du LDL-c permis par l'ézétimibe en fait un traitement de seconde intention après les statines, bien que sa tolérance soit excel-

lente. Les statines restent le traitement de première intention car elles ont une forte puissance de diminution du LDL-c, un coût devenu modique, un fort niveau de preuve, bien qu'elles soient la classe thérapeutique la moins bien tolérée des trois citées ici.

2. Les fibrates

Les fibrates ne sont pas ou peu préconisés dans la prévention du risque CV pour plusieurs raisons.

La première tient à leur faible effet de diminution du LDL-c. Cet effet est très variable, allant d'aucun effet à une diminution allant au mieux jusqu'à 20 % en fonction du fibrate utilisé, du profil lipidique de base et selon que le patient a ou non un syndrome métabolique. Les diminutions relatives du LDL-c dans les ETC conduits contre placebo ont été de 4,88 % dans l'étude HHS, 2,95 % dans l'étude VA-HIT, 3,85 % dans l'étude BIP et 3,07 % dans l'étude FIELD et n'ont pas été significatives par rapport aux variations enregistrées sous placebo. Ainsi, aux États-Unis comme au Canada, les fibrates ne font pas partie des molécules devant être utilisées pour diminuer le LDL-c dans les recommandations les plus récentes.

La deuxième tient au fait qu'ils n'apportent pas de bénéfice clinique net. Dans la méta-analyse de référence parue en 2010 dans le *Lancet* (DOI:10.1016/

Congrès – AHA novembre 2022

Étude (période d'enrôlement)	Molécule évaluée	Durée du suivi (ans)	Population enrôlée	Critère primaire	Taux absolu d'événements		Risk ratio (IC95 %)	Valeur de p
					Groupe contrôle	Groupe fibraté		
HHS (1982)	Gemfibrozil 1 200 mg	5	4 081 hommes avec un non-HDL-c supérieur à 2 g/L en prévention primaire	IDM fatal ou non et décès coronaires	84/2 030 (4,1 %)	56/2 051 (2,7 %)	0,66 (0,47-0,92)	< 0,02
VA HIT (1991-1993)	Gemfibrozil 1 200 mg	5,1	2 531 hommes en prévention secondaire coronaire avec un HDL inférieur à 0,40 g/L	IDM non fatal ou décès coronaire	275/1 267 (21,7 %)	219/1 264 (17,3 %)	0,78 (0,65-0,95)	0,006
BIP (1990-1992)	Bézafraté 400 mg	6,2	3 090 hommes ou femmes en prévention CV secondaire	IDM fatal ou non ou mort subite	232/1 542 (15,1 %)	211/1 548 (13,6 %)	0,91 (0,76-1,08)	0,26
FIELD (1998-2000)	Fénofibrate 200 mg	5	9 795 hommes et femmes DT2 en prévention CV primaire ou secondaire	IDM non fatals et décès coronaires	288/4 900 (5,9 %)	256/4 895 (5,2 %)	0,89 (0,75-1,05)	0,16
ACCORD (2001-2005)	Fénofibrate 160 mg	4,7	5 518 hommes et femmes DT2 en prévention CV primaire ou secondaire	IDM non fatal, AVC non fatal ou décès CV	310/2 765 (11,2 %)	291/2 753 (10,6 %)	0,92 (0,79-1,08)	0,32

Tableau I : Les essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué l'effet CV des fibrates contre placebo.

S0140-6736 (10) 60656-3) et ayant colligé les données de 18 ETC, ayant inclus 45 058 patients et enregistré 2 870 événements CV majeurs et 3 880 décès, les fibrates ne réduisent ni la mortalité totale ni la mortalité CV alors qu'ils réduisent de 10 % le risque d'événements CV majeurs (RR: 0,90; IC95 % : 0,78-1,00; $p = 0,048$) et de 13 % les événements coronaires majeurs ($p < 0,0001$), sans effet sur les AVC ($p = 0,69$). Paradoxalement, les fibrates réduisent la progression de l'albuminurie (de 14 % en valeur relative; $p = 0,028$) mais augmentent significativement la créatininémie.

Le troisième tient au fait de leurs risques associés. D'après les méta-analyses, les fibrates augmentent significativement le risque de maladie veineuse thrombo-embolique (OR: 1,58; IC95 % : 1,23-2,02; *Eur Heart J*, 2010; 31: 1248-1256) et le risque de pancréatite (RR: 1,39; IC95 % : 1,00-1,95; $p = 0,053$; *JAMA*, 2012;308:804-811).

Le quatrième tient à l'hétérogénéité des résultats enregistrés dans les ETC les ayant évalués contre placebo (**tableau I**)

et ce, que les patients reçoivent ou non une statine. Seul le gemfibrozil semble apporter un bénéfice clinique mais celui-ci est modique. Les trois premiers ETC rapportés dans le **tableau I** ont été conduits chez des patients ne recevant pas de statine, dans l'étude FIELD, à la fin de l'étude, 17 % des patients inclus dans le groupe placebo recevaient une statine et 8 % dans le groupe sous fénofibrate alors que dans l'étude ACCORD, tous les patients recevaient une statine. Dans ce tableau, les résultats de l'étude WHO n'ont pas été rapportés. Elle a été conduite entre 1965 et 1978 et a évalué le clofibrate contre placebo chez 15 000 hommes, avec un protocole peu habituel distinguant les patients avec un cholestérol élevé ou non élevé. Il a fallu attendre une lettre du *Lancet* en 1992 relative aux résultats définitifs de l'essai pour apprendre qu'il y avait une augmentation significative de la mortalité totale sous clofibrate, principalement due à un excès de mortalité non CV.

Au terme de ce bilan, la place des fibrates a été envisagée à l'aune de divers critères ne prenant pas en compte le LDL-c. Ainsi,

le premier est qu'ils réduisent la triglycémie de 20 à 30 %. Le deuxième est que plusieurs données indiquent qu'une triglycémie élevée, malgré un traitement par statine, apparaît être un marqueur de risque CV, ce d'autant que le HDL-c est bas. Le troisième résulte d'analyses en sous-groupes des ETC et de leur méta-analyse, ayant évalué des fibrates et qui indiquent que chez les patients ayant un HDL-c bas et des triglycérides élevés, les fibrates auraient un effet clinique bénéfique (**fig. 1**). Cette méta-analyse de sous-groupe a cependant comme limite que les valeurs définissant un HDL-c bas ou des triglycérides élevés n'ont pas été les mêmes dans les divers ETC pris en compte, de même que n'ont pas été identiques les critères évalués et leurs définitions.

L'étude PROMINENT (*Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes*) a été construite afin d'évaluer l'hypothèse générée par les études en sous-groupes indiquant qu'un fibraté doit être cliniquement bénéfique chez des patients ayant une HDL-c bas et des triglycérides élevés et ce d'autant plus qu'ils

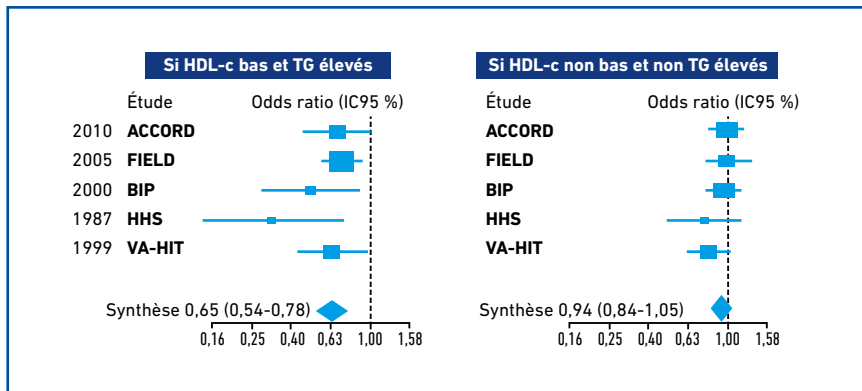


Fig. 1 : Effets des fibrates sur le risque CV.

ont un diabète de type 2 (DT2). Cette étude devait donc relever deux enjeux : démontrer que les fibrates permettent de diminuer le risque CV et démontrer qu'une action sur les triglycérides peut réduire le risque CV de patients ayant un DT2.

Méthode de l'étude PROMINENT

L'étude PROMINENT, a été un essai thérapeutique contrôlé conduit en double aveugle contre placebo.

Pour être inclus, les patients devaient avoir un DT2, un HDL-c inférieur ou égal à 0,40 g/L, des triglycérides compris entre 2 et 4 g/L et un LDL-c non élevé, c'est-à-dire inférieur ou égal à 1 g/L. Ils pouvaient être en prévention CV primaire ou secondaire et devaient recevoir les traitements des paramètres lipidiques recommandés en fonction de leur niveau de risque, mais ne pas recevoir de fibrate. Ce traitement devait être une statine à la dose adaptée associée à un autre traitement pouvant diminuer le LDL-c s'il était supérieur à 0,70 g/L ou s'il était supérieur à 1 g/L en cas d'intolérance aux statines.

Le traitement évalué contre placebo était le pémafibrate à 0,2 mg deux fois par jour. Les patients étaient inclus dans l'essai après une période d'évaluation de 21 jours sous placebo afin d'évaluer leur observance au traitement et leur capacité à suivre l'étude.

Le critère primaire était composé des infarctus du myocarde (IDM), des AVC ischémiques, des revascularisations coronaires et des décès CV.

L'étude devait s'arrêter lorsque 1 304 événements du critère primaire seraient survenus dont au moins 200 événements CV chez les femmes.

Résultats de l'étude PROMINENT

L'essai a été arrêté avant son terme pour futilité, lors d'une analyse intermédiaire alors que 75 % des événements prévus du critère primaire furent survenus. Le suivi médian a été de 3,4 ans.

À l'inclusion et en moyenne, les 10497 patients étaient pour les deux tiers en prévention CV secondaire, et 96 % recevaient une statine (dont 69 % à fortes doses). Leur âge était de 64 ans, leur HbA1c à 7,3 %, le HDL-c était à 0,33 g/L, les triglycérides à 2,71 g/L et le LDL-c à 0,79 g/L.

Sous pémafibrate et par rapport au placebo, à quatre mois de suivi, on a constaté une diminution significative et de 26,2 % des triglycérides et une diminution significative et de 25,8 % des VLDL. Il n'y a pas eu de diminution significative du cholestérol total (+ 0,8 %) mais une augmentation significative du HDL-c (+ 5,1 %) et aussi du LDL-c (+ 12,3 %) et de l'ApoB (+ 4,8 %).

À l'arrêt de l'étude, 572 événements du critère primaire étaient survenus dans le groupe sous pémafibrate et 560 dans le groupe sous placebo (HR : 1,03 ; IC95 % : 0,91-1,15 ; $p = 0,67$; **fig. 2**) sans hétérogénéité du résultat, quel que soit le sous-groupe préspecifié analysé.

Il n'y a eu aucune différence entre les groupes quel que soit l'événement CV pris en compte ou la combinaison de divers événements CV prise en compte et notamment en matière de mortalité toutes causes (813 décès ; HR : 1,04 ; IC95 % : 0,91-1,20 ; **tableau II**).

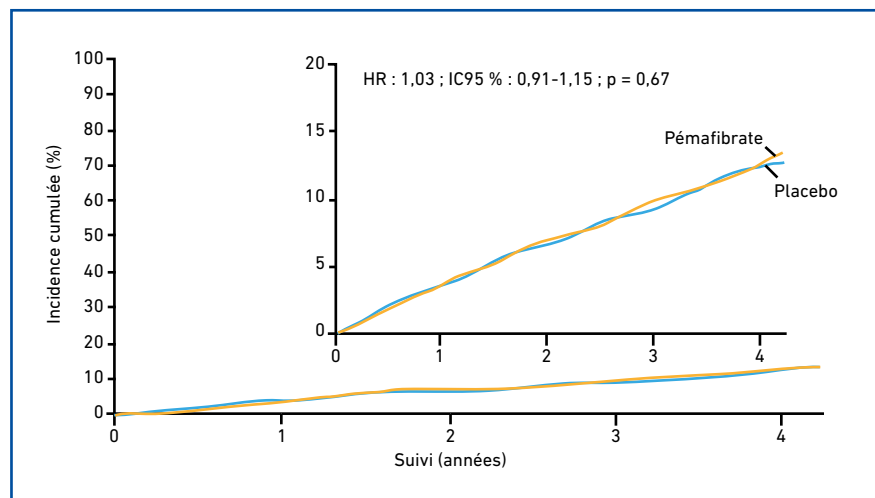


Fig. 2 : Résultats de l'étude PROMINENT sur le critère primaire.

Congrès – AHA novembre 2022

Critère évalué	Placebo	Pemafibrate	HR	IC95 %	Valeur de p
Critère primaire composé	560	572	1,03	0,91-1,15	0,67
– Infarctus du myocarde (IDM) non fatal	178	205	1,16	0,95-1,42	-
– AVC ischémique non fatal	104	95	0,92	0,69-1,21	-
– Toutes revascularisations coronaires	344	334	0,98	0,84-1,13	-
– Décès CV	133	133	1,00	0,79-1,28	-
Critères cardiovasculaires secondaires					
– IDM/AVC ischémique/revascularisation urgente/décès CV	417	432	1,04	0,91-1,19	-
– IDM/AVC ischémique/décès CV	376	381	1,02	0,88-1,18	-
– Critère primaire + hospitalisation pour IC	635	650	1,03	0,92-1,15	-
– Critère primaire + décès toutes causes	790	806	1,02	0,93-1,13	-
– Nouvelle ou aggravation d'artérite	158	136	0,87	0,69-1,09	-
Mortalité toutes causes	399	414	1,04	0,91-1,20	-

Tableau II : Résultats principaux de l'étude PROMINENT.

Sous pémafibrate par rapport au placebo, il y a eu significativement plus d'événements rénaux indésirables (+ 12 %, dont une augmentation de 50 % des insuffisances rénales aiguës : 106 sous placebo et 160 sous pémafibrate) et plus d'événements veineux thrombo-emboliques (phlébites et embolies pulmonaires multipliés par plus de 2 avec 40 embolies pulmonaires sous pémafibrate et 19 sous placebo), sans différence significative dans l'incidence des pancréatites aiguës entre les groupes comparés (26 sous pémafibrate et 28 sous placebo). Il a été enregistré un moindre nombre de stéatoses hépatiques telles que rapportées par les médecins investigateurs chez les patients traités par le pémafibrate (HR : 0,78 ; IC95 % : 0,63-0,96).

Discussion

Les deux enjeux que devaient relever l'étude PROMINENT sont donc deux échecs car elle montre que chez des patients ayant un DT2, un HDL-c bas et des triglycérides moyennement élevés, un fibrate ne permet pas de réduire le risque CV, de même que ne le permet pas la diminution des triglycérides.

Et pourtant cette population est à risque CV élevé, puisque le taux des événements du critère primaire est de 3,51 % par an dans le groupe placebo et celui des IDM non fatals est de 1,08 % par an, soit des taux de plus de 10 % à 10 ans.

De plus, un potentiel bénéfice n'apparaît dans aucun sous-groupe.

Quelles peuvent-être les raisons de cet échec alors que le traitement réduit les triglycérides, réduit les remnants de cholestérol et augmente le HDL-c dans une population de patients considérée comme la cible privilégiée d'un fibrate ?

1. La molécule est-elle en cause ?

Il est raisonnable de considérer qu'un éventuel bénéfice CV clinique n'est pas "annulé" par un effet non CV délétère. Malgré certains effets indésirables parfois majeurs, la molécule n'apparaît pas délétère en elle-même au-delà de ce qui peut être attendu avec un fibrate : la mortalité totale n'est pas modifiée de même que ne l'est pas la mortalité CV (*tableau II*). De fait, il n'y a aucun effet particulier, bénéfique ou délétère, sur un quelconque événement CV : le traitement ou la baisse des triglycérides ne produisent donc pas plus d'effets CV qu'un placebo. La molécule est un fibrate avec des effets concordants avec ceux enregistrés avec d'autres fibrates, que ce soit des effets sur des critères intermédiaires, comme l'augmentation du HDL-c et la diminution des triglycérides, ou sur des critères cliniques comme l'augmentation du risque veineux thrombo-embolique et l'altération de la fonction rénale.

L'échec est donc celui du raisonnement faisant des fibrates un traitement poten-

tiellement bénéfique par leurs effets lipidiques dans une population dont certains critères sont corrélés au risque CV, y compris sous statine, y compris avec un LDL-c peu élevé.

L'échec est donc celui du raisonnement faisant de la diminution des triglycérides un enjeu thérapeutique chez les patients ayant un DT2 et une forme particulière de dyslipidémie athérogène caractérisée par un HDL-c bas et une élévation des triglycérides. Dans cette population, la meilleure garantie de diminuer plus encore le risque CV reste d'obtenir la baisse la plus importante possible du LDL-c et donc l'emploi préférentiel des statines.

2. L'effet lipidique est-il en cause ?

L'effet bénéfique potentiel de la diminution des triglycérides a-t-il été annulé par l'augmentation du LDL-c (+ 12,3 %) et de l'ApoB (+ 4,8 %) ? Cela paraît peu probable car la variation du risque CV est liée à la variation absolue et non à la variation relative du LDL-c et à la durée de cette variation. Or, dans PROMINENT, l'augmentation du LDL-c est modérée mais surtout très faible en valeur absolue. Ainsi, en tenant compte du fait que le LDL-c moyen à l'inclusion était de 0,79 g/L, il est peu probable qu'une variation absolue de 0,09 g/L de LDL-c pendant 3,4 ans ait pu conduire à des effets CV majeurs. Ou alors, si un effet potentiellement délétère d'une telle

variation du LDL-c est effectif, c'est qu'en contrepartie éventuelle, le bénéfice de la baisse des triglycérides ou de l'emploi d'un fibraté est excessivement modique.

Dans l'éditorial accompagnant la publication des résultats de l'étude PROMINENT dans le *New England Journal of Medicine*, Sami Virani (de Houston) prend en compte l'hypothèse lipidique et le fait que les patients aient été traités par des statines pour expliquer l'absence de bénéfice de la stratégie évaluée. Ainsi, pour lui, l'absence de diminution de l'Apo-B par le fibraté est due au fait que les patients reçoivent une statine. De fait, ce raisonnement indique donc que le bénéfice attendu n'est pas celui de la diminution des triglycérides, mais celui d'une diminution encore plus importante de l'apoB.

Sami Virani envisage aussi une autre explication lipidique : en stimulant l'activité de la lipoprotéine lipase, le pémafibrate pourrait avoir conduit à une conversion de lipoprotéine remnante en LDL-c. Ainsi, les remnants de cholestérol auraient diminué, mais au prix d'une augmentation des concentrations plasmatiques du LDL-c et d'apoB, sans modification du non-HDL cholestérol. Comme l'effet athérogène des triglycérides est médié par les remnants de cholestérol, il serait nécessaire pour qu'un traitement agissant sur les triglycérides soit efficace, qu'il ne contribue pas à diminuer les remnants (ce qui est souhaité) en les convertissant en LDL-c. Cette hypothèse rend compte que les fibrates ne seraient donc pas un traitement adapté à la prise en charge d'un risque athérogène induit par les triglycérides.

Le problème est qu'il n'y a pas encore de preuve qu'une diminution des triglycérides soit bénéfique. Ainsi, dans l'étude ORIGIN publiée en 2012, un oméga-3 évalué contre placebo chez 12 536 patients ayant un DT2 ou à risque élevé de DT2 et suivis en moyenne 6,2 ans, a eu comme seul effet lipidique significatif de diminuer les

triglycérides de 14 % en moyenne, sans aucun effet sur le LDL-c et le HDL-c, mais n'a pas modifié le risque de survenue d'un quelconque événement CV majeur (critère primaire et critères secondaires de l'étude).

Et Sami Virani de conclure que les statines sont maintenant le traitement de référence des dyslipidémies et qu'elles ont nettement élevé le niveau permettant de démontrer qu'une diminution des triglycérides est bénéfique. L'auteur principal de l'étude PROMINENT a conclu sa présentation en indiquant : *"Ces données soulignent la complexité des médiateurs lipidiques du risque résiduel chez les patients ayant une résistance à l'insuline et traités par statines"*. Il semble avoir oublié que dans l'étude BIP, il n'y a eu aucun bénéfice clinique alors que les patients inclus n'étaient pas traités par des statines. Pas plus que dans l'étude FIELD alors que la prescription initiale de statine était quasiment nulle et que les patients étaient tous diabétiques.

D'autres voies thérapeutiques permettant de diminuer les triglycérides sont dorénavant disponibles et en cours d'évaluation dans des ETC de forte puissance, tels les inhibiteurs de l'ApoCIII, qui peuvent diminuer les triglycérides de 80 %, et ceux de l'*angiopoietin-like protein 3* (ANGPTL3) comme l'évinacumab qui peuvent aussi diminuer les triglycérides de 80 %. Nous saurons donc, dans les années à venir, si les triglycérides peuvent être une cible thérapeutique, mais en utilisant un autre traitement que les fibrates.

POINT FORT

- L'étude PROMINENT ne montre pas de bénéfice en matière de prévention CV d'un traitement par un fibraté, diminuant significativement les triglycérides chez des patients ayant un diabète de type 2, et un HDL cholestérol bas avec des triglycérides élevés.

3. Et la prévention du risque de stéatose hépatique ?

Le seul effet potentiellement favorable du pémafibrate dans la population évaluée pourrait être une prévention des stéatoses hépatiques. Toutefois, à la lecture du protocole de l'étude, le critère "stéatose hépatique" rapporté dans les résultats de l'étude ne faisait partie ni du critère primaire, ni des critères secondaires ou tertiaires. De plus, l'effet constaté est celui rapporté par les médecins investigateurs posant la question du dépistage systématique ou non et de la définition retenue pour qualifier la stéatose.

Ainsi, l'effet sur ce critère ne doit pas être pris en considération dans un raisonnement clinique, il est purement générateur d'hypothèses et justifie d'être évalué par un ETC spécifique, ce qui est d'ailleurs le cas dans plusieurs pays d'Asie. S'il y avait un effet de prévention de la stéatose hépatique, il serait alors utile d'évaluer s'il permet d'obtenir un bénéfice clinique net, notamment en regard des risques veineux thrombo-emboliques et rénaux du traitement.

Il n'en reste pas moins que la stéatose hépatique est une maladie fréquente, de mauvais pronostic et disposant de nouveaux outils diagnostiques performants. Elle est éminemment liée au mode de vie et méconnue des cardiologues. Il paraît donc utile de rapporter la synthèse d'un communiqué de presse récemment émis par l'Académie de médecine (**encadré 1**).

Congrès – AHA novembre 2022

L'Académie nationale de médecine, prenant en compte la forte prévalence croissante et la gravité potentielle du foie stéatosique non alcoolique, qui font de cette affection un défi de santé publique, formule les recommandations suivantes :

- sensibiliser le corps médical, les autorités de santé et le grand public sur l'existence, la fréquence et la gravité de ce syndrome, susceptible d'évoluer vers la cirrhose et le cancer du foie ;
- insister sur l'importance majeure de la prévention, par la mise en œuvre d'une politique de lutte résolue contre la surnutrition glucidique et lipidique ainsi que contre la sédentarité auprès tant du public (dès l'âge scolaire) que des professionnels et des étudiants en santé ;
- informer de la démarche diagnostique désormais non invasive ; cette information doit particulièrement porter sur l'intérêt des examens simples que sont, d'une part, le test biologique sanguin FIB-4, d'autre part, l'élastométrie par FibroScan ;
- sensibiliser l'Assurance Maladie quant à l'importance que soient facilités l'accès à ces explorations et le remboursement des tests non invasifs dans cette indication ;
- encourager la poursuite de la recherche pour finaliser, aussi rapidement que possible, la mise au point de médicaments actuellement très prometteurs.

Encadré 1 : Recommandations de l'Académie nationale de médecine dans son communiqué de presse "Stéatose hépatique non alcoolique : maladie fréquente, diagnostic devenu facile, prévention indispensable" du 16 décembre 2022.

En pratique

L'étude PROMINENT avaient deux enjeux : évaluer en prévention CV, d'une part, la place actuelle des fibrates et d'autre part l'utilité de diminuer les triglycérides.

1. Ne pas utiliser les fibrates en prévention CV

Pour les fibrates c'est un échec. Et sans grand espoir de disposer de données favorables à l'avenir. Ainsi, au terme de six grands essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué des fibrates contre placebo (voir **tableau I** + l'étude PROMINENT), les conclusions suivantes peuvent être formulées :

- en dehors éventuellement du gemfibrozil et ce, chez des patients ne recevant par ailleurs pas de statine, les fibrates ne doivent pas être utilisés dans

un objectif de diminution du risque CV, y compris chez les patients ayant un diabète de type 2, y compris en cas de HDL-c bas et de triglycérides élevés. Ceci rejoint plusieurs recommandations récentes de prise en charge des paramètres lipidiques ;

- les fibrates ne procurent aucun bénéfice clinique net et augmentent significativement le risque de maladie veineuse thrombo-embolique et d'altération de la fonction rénale ;
- s'ils ne doivent pas être débutés, de plus et du fait de leurs effets indésirables, il semble justifié de les interrompre chez les patients en recevant.

2. L'utilité CV de la diminution des triglycérides n'est pas établie

Les résultats de l'étude PROMINENT s'ajoutent à ceux de divers autres essais thérapeutiques contrôlés, notamment

ceux de l'étude ORIGIN et à la plupart des études conduites avec des oméga-3, n'ayant pas permis de démontrer qu'il existe un bénéfice CV à diminuer les triglycérides. L'apport de l'étude PROMINENT est de montrer que cette conclusion s'applique aussi aux patients ayant un diabète de type 2, un HDL-c bas et des triglycérides modérément élevés.

Des essais thérapeutiques sont en cours, évaluant d'autres voies thérapeutiques que celles des fibrates et des oméga-3, afin de savoir si la diminution des triglycérides peut diminuer le risque CV. Dans l'attente de ces résultats, la diminution des triglycérides ne doit pas être un objectif thérapeutique.

Les modalités de prise en charge des patients ayant une triglycéridémie élevée, c'est-à-dire supérieure à 5 g/L, ne sont pas définies, notamment en matière de prévention du risque de pancréatite et du risque CV, et ce, faute d'essais thérapeutiques conduits dans ces situations. Ces modalités de prise en charge sont donc du domaine de l'avis d'experts.

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, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.

Congrès – AHA novembre 2022

Étude EMPA-KIDNEY : apport d'une gliflozine dans la maladie rénale chronique et synthèse d'un premier cycle d'études

→ F. DIÉVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

Contexte et enjeux

1. Les gliflozines

Faut-il encore conter l'histoire des inhibiteurs de la SGLT2, plus communément appelés gliflozines ?

En bref, ces molécules développées pour le traitement du diabète de type 2 (DT2) se sont avérées pouvoir diminuer le risque d'insuffisance cardiaque (IC) et d'altération de la fonction rénale des patients ayant un DT2 par un effet indépendant de la diminution de la glycémie. Ceci a conduit à les évaluer dans l'IC,

qu'il y ait ou non un DT2 et quelle que soit la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et dans la maladie rénale chronique (MRC) qu'il y ait, ou non un DT2. Il y a donc eu une série d'essais thérapeutiques contrôlés (ETC) conduits contre placebo, regroupant trois groupes d'études définis par le type de patients inclus et il y a eu principalement deux molécules évaluées dans l'IC et la MRC, la dapagliflozine et l'empagliflozine. Ces groupes d'ETC sont les suivants :

– **des ETC conduits chez des patients ayant tous un DT2 et à haut risque cardiovasculaire (CV)**, c'est-à-dire des patients en prévention CV secondaire ou ayant des marqueurs de risque CV élevé en prévention CV primaire : il s'agit des études EMPAREG-Outcomes, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 et VERTIS ;

– **des ETC conduits dans l'IC à FEVG altérée (IC FER)**, les études DAPA-HF avec la dapagliflozine et EMPEROR-Reduced avec l'empagliflozine, et à FEVG préservée (IC FEP), les études EMPEROR-Preserved avec l'empagliflozine et DELIVER avec la dapagliflozine ;

– **des ETC conduits dans la MRC (tableau I)**, définie par, soit une altération du DFG, soit une protéinurie, soit par les deux, associés à des degrés divers : il s'agit des études CREDENCE avec la canagliflozine qui n'a inclus que des patients ayant un DT2, de l'étude DAPA-CKD avec la dapagliflozine, et du dernier ETC de cette série, l'étude EMPA-KIDNEY dont les résultats ont été présentés concomitamment à leur publication dans le *New England Journal of Medicine* et à celle d'une méta-analyse

Études (nombre de patients inclus)	EMPA-KIDNEY (n = 6 609)	DAPA-CKD (n = 4 304)	SCORED (n = 10 584)	CREDENCE (n = 4 401)
Publication	NEJM, 2023 ; 388:117-127.	NEJM, 2020 ; 383: 1436-1446	NEJM, 2021 ; 384:129-139	NEJM, 2019 ; 308: 2 295-2 306
Molécule évaluée	Empagliflozine	Dapagliflozine	Sotagliflozine	Canagliflozine
Durée moyenne du suivi (an)	2	2,4	1,3	2,6
Âge moyen (an)	64	62	69	63
Femmes	33 %	33 %	45 %	34 %
DFG moyen (mL/min/1,73 m ²)	37	43	45	56
RAC moyen (mg/g)	329	949	74	927
Diabète de type 2	46 %	68 %	100 %	100 %
Maladie cardiovasculaire	26 %	37 %	Non connue	50 %
Patients avec insuffisance cardiaque	10 %	11 %	31 %	15 %

Tableau I : Caractéristiques principales des études ayant évalué des gliflozines chez les patients ayant une maladie chronique.

Congrès – AHA novembre 2022

de l'ensemble de cette triple série d'essais cliniques dans le *Lancet*.

À cela, il est possible d'ajouter deux autres ETC conduits contre placebo, les études SCORED et SOLOIST-WHF, qui ont trois particularités :

- ils ont été conduits exclusivement chez des patients ayant un DT2 et, dans l'un, l'étude SOLOIST-WHF, ils avaient en sus une insuffisance cardiaque, dans l'autre, l'étude SCORED, une MRC ;
- ils ont évalué une gliflozine particulière, la sotagliflozine, qui est à la fois un inhibiteur de la SGLT2 et de la SGLT1, ce dernier effet étant probablement responsable d'une moins bonne tolérance digestive que celle observée sous inhibiteur de la SGLT2 ;
- ils ont tous les deux été arrêtés avant leur terme prévu pour des raisons *a priori* financières et donc, leurs résultats n'ont pas la puissance initialement souhaitée. La durée moyenne de l'étude SCORED a donc été de 1,3 an et celle de l'étude SOLOIST-WHF de 0,8 an.

Les résultats de ces deux essais ont été inclus dans la méta-analyse citée.

2. L'étude DAPA-CKD

Les résultats de l'étude DAPA-CKD, publiés en 2020, ont été importants et majeurs. Ils démontraient pour la première fois depuis la série d'ETC du début des années 2000 ayant évalué des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA 2) ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) dans la MRC, surtout chez des patients ayant un DT2, qu'il est possible d'améliorer par un moyen pharmacologique, le pronostic rénal et CV de patients ayant une MRC.

Pour mémoire, d'après la synthèse des ETC conduits avec des IEC et des ARA 2 (*Am J of Kidney Diseases*, 2016:728-741), chez les patients ayant une MRC et par rapport au placebo, les bloqueurs du système rénine angiotensine (BSA) réduisent significativement de 30 à 39 % le risque d'insuffisance rénale et de 18 %

le risque d'événements CV majeurs. De plus, les IEC réduisent significativement la mortalité totale (de 28 %) mais pas les ARA 2, les IEC paraissant avoir un effet supérieur à celui des ARA 2 en matière de protection rénale et CV. Les BSA sont donc un traitement de fond prioritaire de la MRC.

Dans l'étude DAPA-CKD, les principaux critères d'inclusion ont été une MRC définie par un DFG au moins égal ou supérieur à 25 et inférieur ou au plus égal à 75 mL/min/1,73 m² et un rapport albuminurie/créatininurie (RAC) au moins égal à 200 mg/g mais inférieur ou égal à 5 000 mg/g (22,6 à 565 mg/mmol). Les patients ne devaient pas avoir de polykystose rénale, de néphropathie lupique ou à anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). Ils pouvaient, ou non, avoir un diabète, mais pas de diabète de type 1 et la randomisation a été conduite pour qu'il y ait au moins 30 % de non diabétiques dans chaque groupe, harmonieusement répartis dans les différents centres investigateurs. Les patients devaient recevoir des BSA aux doses préconisées dans les recommandations et ils ont été randomisés pour recevoir, soit de la dapagliflozine à 10 mg par jour, soit l'équivalent placebo.

Le critère primaire était composé d'événements principalement rénaux : diminution d'au moins 50 % du DFG, insuffisance rénale terminale (justifiant une dialyse ou une transplantation) ou mort de cause rénale ou de cause CV. Trois critères secondaires ont été évalués en analyse hiérarchisée :

1. un critère composé de l'aggravation de l'insuffisance rénale (diminution d'au moins 50 % du DFG ou insuffisance rénale terminale) et des décès de cause rénale ;
2. un critère composé des hospitalisations pour IC et des décès CV ;
3. la mortalité totale.

L'étude a été arrêtée avant son terme prévu pour une efficacité démontrée

du traitement avec un suivi médian de 2,4 ans. Elle avait permis d'enrôler 4 304 patients, qui en moyenne, à l'inclusion, étaient âgés de 61,8 ans, dont 67 % étaient des hommes, 67,5 % avaient un DT2, un DFG à 43 mL/min/1,73 m² (14 % ayant un DFG inférieur à 30, et un RAC à 950 mg/g et 97 % recevaient un BSA.

Les résultats principaux ont montré :

- Une réduction significative du risque des événements du critère primaire de 49 % (HR : 0,61 ; IC95 % : 0,51-0,72 ; p = 0,000000028) avec un effet homogène chez les patients diabétiques et non diabétiques, que le RAC ait été supérieur ou inférieur à 1 000 mg/g et que le DFG ait été inférieur ou supérieur à 45 mL/min/1,73 m².
- Une réduction significative des événements des trois critères secondaires :
 - l'aggravation de l'insuffisance rénale ou la mort de cause rénale : HR : 0,56 ; IC95 % : 0,45-0,68 ; p < 0,0001 ;
 - les hospitalisations pour IC et les décès CV : HR : 0,71 ; IC95 % : 0,55-0,92 ; p = 0,0089 ;
 - et la mortalité totale : HR : 0,69 ; IC95 % : 0,53-0,88 ; p = 0,0035.

Les enjeux à relever par l'étude EMPA-KIDNEY étaient donc de confirmer ceux de l'étude DAPA-CKD en démontrant qu'une autre gliflozine que celle utilisée dans l'étude DAPA-CKD peut améliorer le pronostic clinique de patients ayant une MRC et, en supposant qu'il y a un effet-classe, d'augmenter la puissance de l'évaluation des gliflozines dans la MRC par le biais d'une méta-analyse, afin de préciser l'ampleur d'effet de cette classe sur divers critères, son risque potentiel et de faire des analyses de l'effet dans divers sous-groupes.

Méthode de l'étude EMPA-KIDNEY

L'étude EMPA-KIDNEY a été un ETC conduit en double aveugle contre

placebo destiné à évaluer les effets de l'empagliflozine à la dose de 10 mg par jour chez des patients ayant une MRC définie par, soit un DFG compris entre 20 et 45 mL/min/1,73 m², soit par un DFG au moins égal à 45 mL/min/1,73 m² et inférieur à 90 mL/min/1,73 m² et alors avec un RAC au moins égal à 200 mg/g.

Le critère primaire comprenait la progression de la maladie rénale (définie par l'atteinte d'une insuffisance rénale terminale, ou une diminution soutenue du DFG de plus de 10 mL/min/1,73 m² et d'au moins 40 % par rapport à l'état de base ou un décès de cause rénale) et les décès CV.

L'analyse était conduite selon les événements, l'étude devant s'arrêter lorsque 1 070 événements du critère primaire seraient survenus afin que la démonstration d'une réduction de 18 % du risque puisse être obtenue avec une puissance de 90 % (valeur de p bilatérale à 0,05).

Résultat de l'étude EMPA-KIDNEY

Les investigateurs ont inclus 6609 patients qui, en moyenne, étaient âgés de 64 ans, avaient un DFG à 37 mL/min/1,73 m² et dont 46 % étaient diabétiques.

Au terme d'un suivi médian de 2 ans, il y a eu 432 événements du critère primaire (13,1 %) chez les 3 304 patients du groupe sous empagliflozine et 558 (16,9 %) chez les 3 305 patients du groupe placebo, soit une réduction significative de 28 % en valeur relative (HR: 0,72; IC95 % : 0,64-0,82; $p < 0,001$ (fig. 1).

Ce résultat a été homogène dans tous les sous-groupes analysés et notamment que les patients soient ou non diabétiques et quelle que soit la valeur du DFG et celle du RAC à l'inclusion.

Dans le groupe sous empagliflozine, par rapport au placebo :

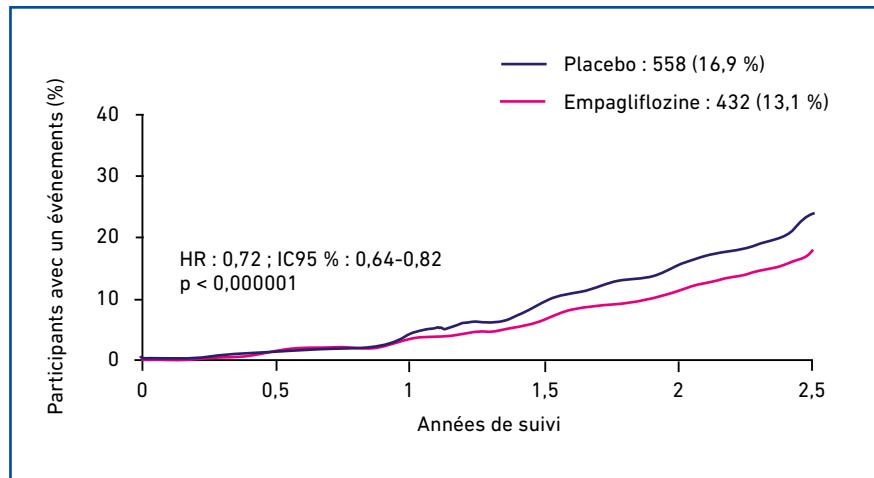


Fig. 1 : Étude EMPA-KIDNEY : résultat sur le critère primaire. Progression de la maladie rénale et décès CV.

- il y a une réduction significative des hospitalisations toutes causes (H: 0,8; IC95 % : 0,78-0,95; $p = 0,003$);
- il n'y a pas eu de différence significative concernant les hospitalisations pour IC et les décès CV (4 vs 4,6 %), la mortalité CV (1,8 vs 2,1 %) et la mortalité toute cause (4,5 vs 5,1 %);
- il n'y a pas eu de différence significative concernant les événements indésirables.

Discussion

Les résultats de l'étude EMPA-KIDNEY confirment donc ceux de l'étude DAPA-CKD en montrant qu'un traitement par une gliflozine améliore le pronostic de patients ayant une MRC, que les patients aient ou non un DT2.

La première implication pratique est donc que les gliflozines deviennent un traitement de fond améliorant le pronostic de la MRC, que les patients aient ou non un DT2. Un traitement par gliflozine doit donc être ajouté au traitement de fond par IEC ou ARA 2 chez ces patients.

Plusieurs éléments de discussion peuvent être envisagés au terme de ces deux études.

1. Y a-t-il un effet-classe des gliflozines ?

Le premier élément est celui d'une différence apparente de résultat clinique en matière de réduction des événements CV entre les deux études puisque dans l'étude DAPA-CKD, il y a une réduction significative des décès CV et des hospitalisations pour IC ainsi que de la mortalité totale, résultats non constatés dans l'étude EMPA-KIDNEY. Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer cette différence comme une absence d'effet-classe des gliflozines, des populations enrôlées différentes ou une puissance différente entre les essais... La méta-analyse publiée simultanément et l'analyse des deux études tranchent en faveur d'un effet-classe et potentiellement d'un manque de puissance de l'étude EMPA-KIDNEY pour démontrer un bénéfice CV et ce, sur les éléments suivants :

- les populations enrôlées dans les études DAPA-CKD et EMPA-KIDNEY avaient un même risque d'événements rénaux : les taux de progression de la maladie rénale dans les groupes placebo de ces deux études ont été identiques, et l'effet des traitements sur ce critère n'a pas été hétérogène;
- chez les patients n'ayant pas de DT2, les taux d'événements CV ont été plus

Congrès – AHA novembre 2022

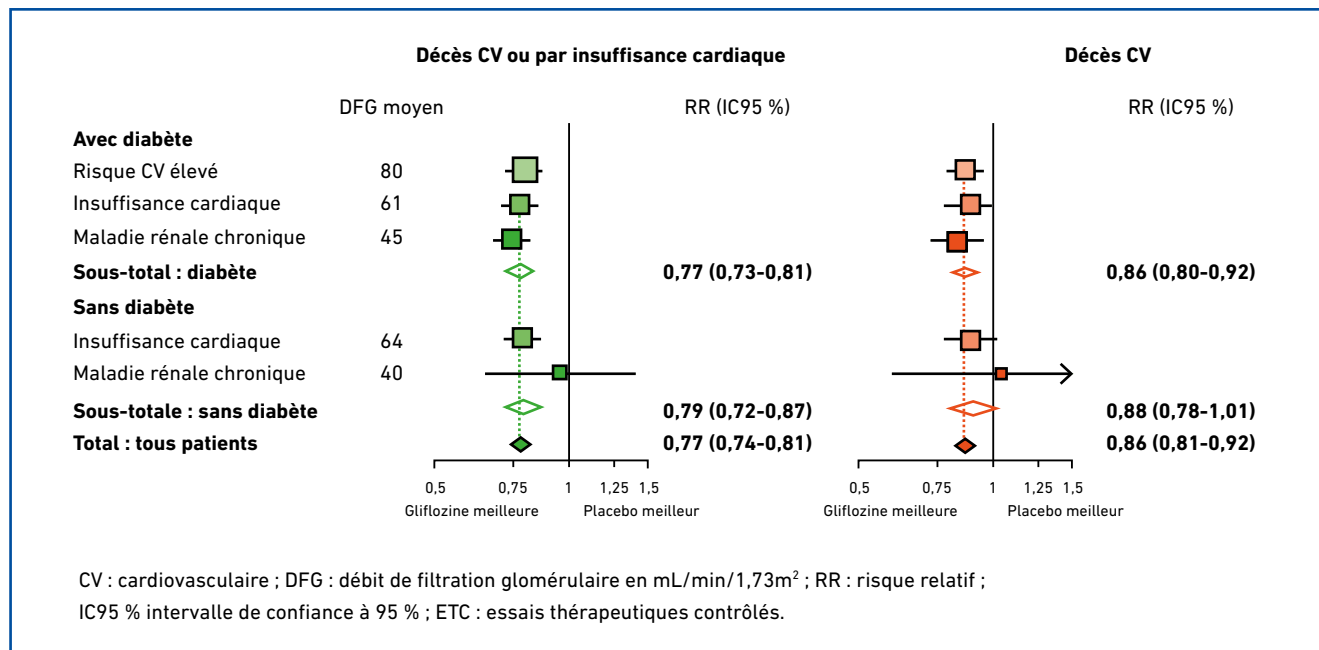


Fig. 2 : Méta-analyse : pronostic CV dans les essais ayant évalué des gliflozines selon les caractéristiques des patients inclus et qu'ils aient, ou non, un diabète de type 2.

faibles que chez ceux ayant un DT2, faisant que le résultat constaté chez les non diabétiques ayant une MRC n'est pas significatif en matière de réduction d'événements CV majeurs et de réduction de la mortalité CV, sans être toutefois hétérogène par rapport à ce qui est constaté chez les diabétiques de type 2 ayant une MRC. Cet élément se traduit par un large intervalle de confiance à 95 % dans le résultat enregistré concernant l'effet du traitement sur les événements CV chez les patients ayant une MRC et pas de DT2 (fig. 2) ;

– or, le taux de patients sans DT2 a été plus élevé dans l'étude EMPA-KIDNEY que dans l'étude DAPA-CKD (tableau I) et l'analyse directe des études montre ainsi que, si les taux d'événements rénaux ont été similaires, l'incidence des décès CV et des hospitalisations pour IC n'a pas été la même : plus élevée dans l'étude DAPA-CKD que dans l'étude EMPA-KIDNEY, avec des taux respectifs de 3 % vs 2,37 % par an.

Pour le dire plus simplement, il n'y a pas d'argument patent pour réfuter l'absence d'effet-classe des gliflozines. Il n'y

a donc pas d'argument pour envisager que l'empagliflozine exercerait un effet clinique différent de celui de la dapagliflozine chez les patients ayant une MRC. Ceci a comme substrats et corrélations logiques que :

– les bénéfices apportés par ces molécules sont une réduction du risque d'insuffisance cardiaque et du risque d'insuffisance rénale. Donc, il est tout à fait possible, selon les études et le groupe de patients inclus, notamment selon leur risque propre d'avoir un événement correspondant aux critères évalués, qu'il soit constaté une réduction plutôt d'un événement que d'un autre. Dans ce même cas de figure, selon l'élément qui sera majeur dans la survenue de décès CV et dans la part relative que la mortalité CV aura dans la mortalité totale, il est possible que, dans certains essais, la mortalité CV, voire la mortalité totale soit diminuée et pas dans d'autres. C'est ainsi par exemple, qu'avec l'empagliflozine, il y a une réduction de la mortalité totale chez les patients diabétiques à risque CV élevé dans l'étude EMPAREG-Outcomes, mais pas de réduction de la mortalité totale dans l'IC FER dans l'étude EMPEROR-Reduced ou dans

la MRC dans l'étude EMPA-KIDNEY. Alors qu'avec la dapagliflozine, il n'y a pas de réduction de la mortalité totale chez les patients diabétiques à risque CV élevé dans l'étude DECLARE-TIMI 58, mais il y a une réduction de la mortalité totale dans l'IC FER dans l'étude DAPA-HF et dans la MRC dans l'étude DAPA-CKD ;

– comme le mécanisme du bénéfice clinique de ces molécules n'en est pas connu, de même que ne le sont pas les critères permettant de définir une population comme très répondeuse ou non répondeuse au traitement, les patients justifiant de recevoir ces traitements doivent être ceux inclus dans les ETC les ayant évalués. Les types de patients non inclus dans ces essais ne justifient pas de tels traitements, sauf potentiellement pour leurs effets sur des critères intermédiaires comme l'HbA1c, par exemple.

2. Quels sont les bénéfices cliniques des gliflozines ?

Il y a donc eu, concomitamment à la présentation et à la publication des résultats de l'étude EMPA-KIDNEY, la publication d'une méta-analyse de

l'ensemble des études faites avec les gliflozines qui couvre les trois cycles d'études : patients ayant un DT2 et un risque CV élevé, et, qu'ils aient ou non un DT2, patients ayant une IC, quelle que soit la FEVG et patients ayant une MRC. Cette méta-analyse permet les conclusions suivantes :

- qu'il y ait ou non un DT2, les gliflozines diminuent significativement le risque de progression de l'insuffisance rénale et ce, dans les diverses formes de néphropathies évaluées dans les ETC et notamment dans la néphropathie diabétique et dans les néphropathies hypertensives ou ischémiques ;
- qu'il y ait ou non un DT2, les gliflozines diminuent significativement le risque d'insuffisance rénale aiguë ;
- en présence d'une IC ou d'une MRC, les gliflozines diminuent significativement le risque de décès CV et d'hospitalisation pour IC et la mortalité totale.

Le seul résultat non significatif de cette méta-analyse est le bénéfice CV en matière de décès CV et d'hospitalisation

pour IC chez les patients n'ayant pas de DT2 et ayant une maladie rénale chronique (**fig. 2**) mais sans que le résultat constaté soit hétérogène avec ce qui est constaté sur ce critère avec les autres groupes de patients inclus dans les ETC. Ceci suggère donc que l'effet bénéfique existe mais qu'il n'est pas démontré faute d'avoir la puissance requise pour le démontrer.

3. Quels sont les risques majeurs potentiels des gliflozines ?

Lorsqu'il y a un DT2, les gliflozines augmentent significativement le risque d'acidocétose diabétique (RR : 2,12 ; IC95 % : 1,49-3,04) mais l'incidence est faible, passant de 0,13 % sous placebo à 0,29 % sous gliflozine. Les cas d'acidocétose hors DT2 sont exceptionnels.

En dehors de l'étude CANVAS faite avec la canagliflozine, dans l'ensemble des ETC il n'y a pas eu d'augmentation significative du risque d'amputation des membres inférieurs, qu'il y ait ou non DT2.

4. Quelle est la population cible et quelles sont les indications des gliflozines dans la maladie rénale chronique ?

Si les études DAPA-CKD et EMPA-KIDNEY ont évalué une gliflozine dans la MRC indépendamment de l'existence ou non d'un DT2, l'étude CREDENCE a évalué une gliflozine, en l'occurrence, la canagliflozine, dans la MRC mais uniquement chez des patients ayant un DT2. En supposant qu'il y a un effet-classe de ce groupe pharmacologique, ce que tout indique, les critères d'inclusion de ces trois études ainsi que ceux des études ayant évalué des gliflozines chez les patients diabétiques de type 2 à risque CV élevé (**fig. 3**) permettent d'envisager la place des gliflozines en cas de MRC :

– **dès lors qu'il y a un DT2 et une MRC**, que celle-ci soit définie par un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m² ou par un RAC supérieur à 30 mg/g, une gliflozine doit être proposée en sus d'un IEC ou d'un ARA2. C'est d'ailleurs ce que proposent, depuis 2022, les prises de

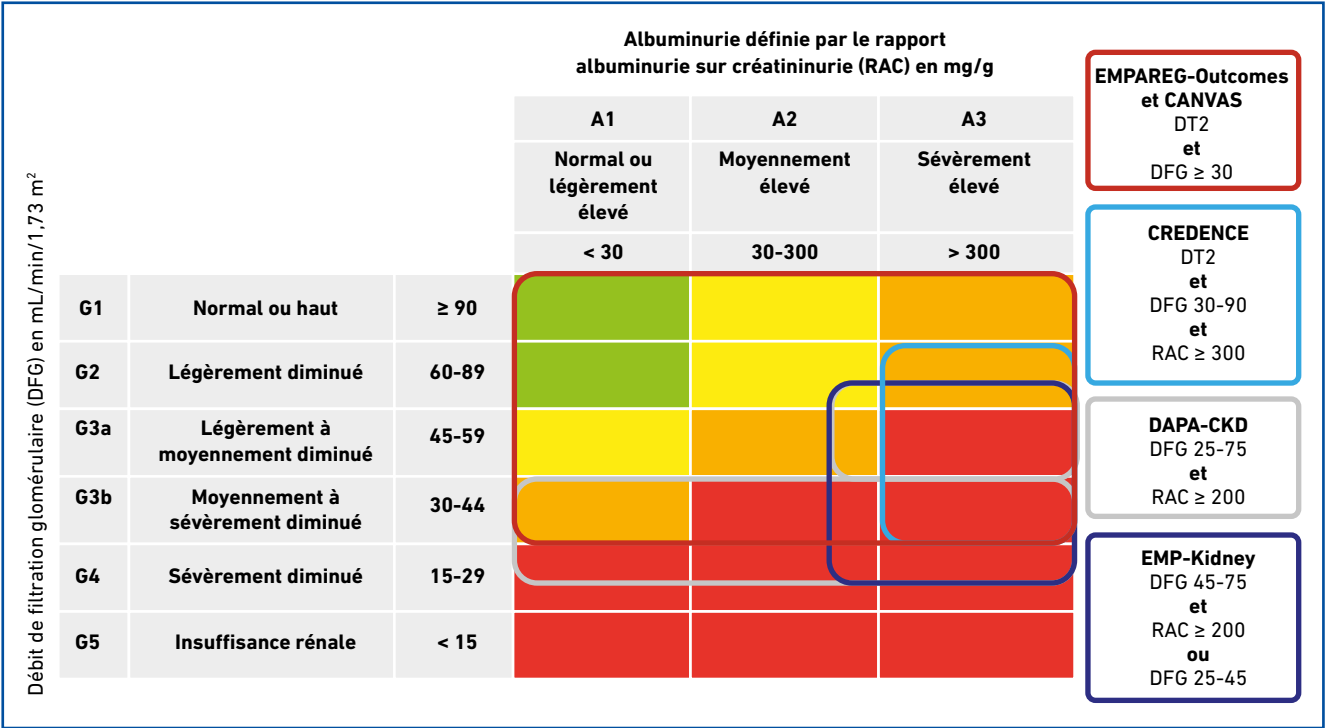


Fig. 3 : Les critères d'inclusion des trois études ayant évalué des gliflozines dans la MRC.

Congrès – AHA novembre 2022

POINTS FORTS

- Chez les patients ayant une MRC, l'empagliflozine améliore le pronostic rénal, que le patient ait ou non un diabète.
- Les gliflozines améliorent le pronostic CV et rénal des patients ayant un DT2 et étant à risque CV élevé, des patients ayant une IC quelle que soit la valeur de la FEVG et des patients ayant une MRC.

position des sociétés savantes du diabète en Europe (EASD) et aux États-Unis (ADA) et la principale société savante de néphrologie aux États-Unis. Ces sociétés proposent que, chez les patients ayant un DT2, les gliflozines soient prescrites dès lors que le DFG est supérieur à 20 mL/min/1,73 m² et continuées s'il devient inférieur à cette valeur et qu'elles ne soient, dans ce contexte, interrompues qu'en cas de dialyse rénale ou de transplantation ;

– **en l'absence de DT2**, les gliflozines doivent être proposées chez des patients recevant un IEC ou un ARA2 si le **RAC est supérieur à 200 mg/g**, quelle que soit la valeur du DFG et elles doivent aussi être proposées **lorsque le DFG est inférieur à 45 mL/min/1,73 m²**, qu'il y ait ou non albuminurie.

Les recommandations de 2022 des sociétés américaines du diabète et de néphrologie, pour la prise en charge de la maladie rénale chronique chez les

patients ayant un DT2 (ADA-KDIGO), sont devenues simples et leurs principes sont exposés dans la **figure 4**. En matière d'utilisation des gliflozines, leurs principales recommandations sont les suivantes :

- il faut envisager l'utilisation des gliflozines pour une protection des organes, indépendamment du niveau d'HbA1c et de l'utilisation de metformine ;
- nous recommandons de traiter par une gliflozine les patients qui ont un DT2 et un DFG au moins égal à 20 mL/min/1,73 m² ;
- parmi les patients qui ont un DT2 et une maladie CV avérée ou une MRC avérée, une gliflozine ou un agoniste des récepteurs au GLP1 (ar-GLP1) ayant démontré un bénéfice clinique est recommandé, dans l'objectif d'une réduction du risque CV et/ou pour diminuer la glycémie ;
- chez les patients qui ont un DT2 et une maladie CV avérée, ou de multiples facteurs de risque CV ou une MRC

diabétique avérée, une gliflozine ayant démontré un bénéfice clinique est recommandée pour réduire le risque d'événements CV majeurs et/ou d'hospitalisation pour IC ;

– pour les patients qui ont un DT2 et une MRC diabétique, l'utilisation d'une gliflozine chez ceux qui ont un DFG au moins égal à 20 mL/min/1,73 m² et un RAC au moins égal à 200 mg/g est recommandée pour réduire la progression de la MRC et les événements CV ;

– pour les patients qui ont un DT2 et une MRC diabétique, l'utilisation d'une gliflozine est recommandée pour réduire la progression de la MRC et les événements CV chez ceux qui ont un DFG au moins égal à 20 mL/min/1,73 m² et un RAC allant de la normale jusqu'à 200 mg/g.

5. Chez quels patients ayant une MRC ne pas proposer de gliflozine ?

Chez les patients ayant un diabète de type 1 les gliflozines ne doivent pas être proposées y compris en cas de MRC et pour deux raisons : elles n'ont pas été évaluées quant à leur bénéfice clinique dans le diabète de type 1 et, dans cette maladie, elles augmentent nettement le risque d'acidocétose, le risque absolu sous gliflozine passant au-dessus de 1 % par an en moyenne.

Les patients ayant une MRC dont la cause est une polykystose rénale, une néphropathie lupique ou à ANCA ne doivent pas recevoir de gliflozines car ces molécules n'ont pas été évaluées quant à leurs effets rénaux dans ces situations cliniques. On comprend implicitement à la lecture des recommandations ADA-KDIGO qu'elles semblent pouvoir être prescrites chez ces patients dans le cadre d'un DT2 dans deux objectifs potentiels : diminuer l'HbA1c (dès lors que la fonction rénale n'est pas trop altérée) et pour leur bénéfice CV en cas de haut risque CV.

Enfin, les patients n'ayant pas de DT2 et ayant un DFG supérieur à 45 mL/min/1,73 m² ou n'ayant pas de RAC

Quand dépister : • Annuellement dès le diagnostic de DT2 posé	Qu'est ce qui définit une MRC ? • Une élévation persistante du RAC supérieure ou égale à 30 mg/g ET/OU • Une diminution persistante du DFG en-dessous de 60 mL/min/1,73 m² ET/OU • D'autres preuves d'altération rénale	Que faire en cas de résultat positif ? 1. Répéter et confirmer • Rechercher une cause d'anomalie transitoire ou erronée • Considérer l'utilisation de la cystatine C ou de la créatinine pour une mesure plus précise de DFG • Seules des anomalies persistantes définissent la MRC 2. Débuter les traitements ayant démontré un bénéfice
Comment dépister : • Par le dosage du rapport albuminurie sur créatininurie (RAC) sur spot urinaire ET • le calcul du débit de filtration glomérulaire (DFG)		

Fig. 4 : La MRC chez les patients ayant un DT2. Recommandations ADA-KDIGO de 2022.

supérieur à 200 mg/g ne devraient pas recevoir de gliflozines car ce type de patients n'a pas été inclus dans les ETC ayant évalué des gliflozines dans la MRC (fig. 3).

6. Quel pourrait être le développement clinique à venir des gliflozines ?

La série d'évaluation, telle que rapportée ici, ayant démontré que les gliflozines améliorent le pronostic rénal et CV de façon indépendante de leurs effets sur la glycémie, il est possible d'envisager que divers représentants de cette classe thérapeutique puissent être évalués dans des situations cliniques dans lesquelles le risque d'IC et/ou d'insuffisance rénale est élevé comme chez les patients venant d'avoir un infarctus du myocarde, chez ceux ayant un prédiabète, chez les transplantés rénaux ou dialysés et chez

ceux ayant une stéatose hépatique non alcoolique. Divers ETC sont ainsi en cours dans certaines de ces situations cliniques.

■ En pratique

L'étude EMPA-KIDNEY boucle un premier cycle d'études ayant permis d'évaluer des gliflozines chez des patients ayant un DT2 et un risque CV élevé ou ayant une IC, quelle que soit la valeur de la FEVG ou ayant une MRC.

Elle a permis d'effectuer une méta-analyse regroupant treize ETC conduits contre placebo et ayant enrôlé 90 413 patients dont la conclusion sera celle de cet article : "Indépendamment du bénéfice établi des gliflozines, les données issues d'études randomisées supportent

leur utilisation pour modifier la progression de la maladie rénale et le risque d'insuffisance rénale aiguë, non seulement chez les patients ayant un DT2 et à risque CV élevé, mais aussi chez les patients ayant une MRC, indépendamment du statut diabétique de type 2, de la cause de la maladie rénale ou de l'altération de la fonction rénale".

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, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.

réalités

CARDIOLOGIQUES

☐ **oui**, je m'abonne à *Réalités Cardiológicas*

Médecin : ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne : ☐ 1 an : 50 € ☐ 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ 1 an : 80 € ☐ 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : Performances Médicales
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

■ Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature :



■ Congrès – AHA novembre 2022

Étude RESPECT-EPA : la saga des oméga-3 continue

→ F. DIÉVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

■ Contexte et enjeu

1. Les acides gras oméga-3

Les acides gras sont des molécules constituées de chaînes carbonées reliées à un groupement alcool, le glycérol. Si un acide gras a une seule double liaison, il est appelé acide gras monoinsaturé, s'il a au moins deux doubles liaisons, il est appelé acide gras polyinsaturé (ACPI).

Il y a deux grands types d'ACPI : les oméga-6, dans lesquels la première double liaison se situe entre le sixième et le septième atome de carbone, et les acides gras oméga-3, dans lesquels la première double liaison se situe entre le troisième et le quatrième atome de carbone.

Les acides gras oméga-3 sont principalement représentés par les acides eicosapentaénoïques (EPA) et docosahexaénoïques (DHA), tous deux dérivés de l'huile de poisson et par l'acide alpha-linolénique (ALA) provenant des plantes. Ce sont des acides gras essentiels, c'est à dire qu'ils doivent être apportés par l'alimentation. Un tiers des graisses contenues dans les poissons est constitué par ces longues chaînes hautement polyinsaturées d'acides gras. Il n'y a pas d'EPA et de DHA dans les graisses provenant des animaux et des végétaux terrestres qui contiennent toutefois des oméga-3 sous forme d'ALA, essentielle-

ment dans les plantes comme les noix, les graines de soja et de tournesol. L'ALA constitue la principale source d'acides gras oméga-3 pour les personnes ne consommant pas de poisson et permet la synthèse d'EPA et de DHA.

Les principaux acides gras oméga-3, l'EPA, le DHA et l'ALA servent de substrats pour la synthèse d'eicosanoïdes permettant la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes qui jouent un rôle important dans l'agrégation plaquettaire, la fonction endothéliale et les processus inflammatoires. Ils permettent, par ailleurs, de diminuer modérément les taux plasmatiques de triglycérides.

Du fait de leurs effets physiologiques et parce que les taux de maladie coronaire sont faibles chez les Inuits, dont l'essentiel de l'alimentation protéique et grasse provient du poisson, il a été envisagé que les acides gras oméga-3 pourraient réduire le risque d'événements cardiovasculaires (CV) majeurs. L'effet d'une supplémentation en acides gras oméga-3 a donc été évalué dans de nombreux essais thérapeutiques contrôlés donnant lieu à plusieurs méta-analyses, dont l'une de référence, parue en 2018, indiquait que les acides gras oméga-3 n'apportaient aucun bénéfice CV (voir plus loin).

2. Les études REDUCE-IT et STRENGTH

Les résultats de l'étude REDUCE-IT, présentés en novembre 2018 et publiés peu après, ont potentiellement changé la donne. Cet essai thérapeutique a été

conduit en double aveugle contre un placebo constitué d'huile minérale, pour évaluer l'effet d'un acide gras oméga-3, d'une part, composé uniquement d'acide eicosapentaénoïque ou EPA purifié ou ecosapent éhtyl et, d'autre part, à dose élevée, 4 g/j, chez 8 176 patients étant, soit en prévention CV secondaire (71 % des patients) soit en prévention CV primaire et à risque CV élevé. Les critères lipidiques d'inclusion étaient un LDL-cholestérol, compris entre 0,4 et 1 g/L et une triglycéridémie comprise entre 1,5 et 4,99 g/L sous un traitement par statine.

Au terme d'un suivi moyen de 4,9 ans, l'incidence des événements du critère primaire (décès CV, IDM non fatals, AVC non fatals, revascularisation coronaire et angor instable) a été significativement réduite de 25 % sous traitement par rapport au placebo (incidences respectives : 17,2 % vs 22,0 % ; HR : 0,75 % ; IC 95 % : 0,68-0,83 ; p < 0,001).

Une analyse hiérarchisée était prévue pour évaluer les critères secondaires et tous, à l'exception de la mortalité totale (dernier critère prévu dans l'analyse hiérarchisée) ont été significativement diminués (**fig. 1**), dont le critère secondaire principal comprenant les décès CV, les IDM non fatals et les AVC non fatals (HR : 0,74 ; IC95 % : 0,65-0,83 ; p < 0,001). Il y a eu une réduction significative du risque d'AVC, mais aussi de l'incidence de la mort subite.

La valeur médiane du LDL-cholestérol à l'inclusion était à 0,75 g/L, celles de la triglycéridémie à 2,16 g/L et celle du

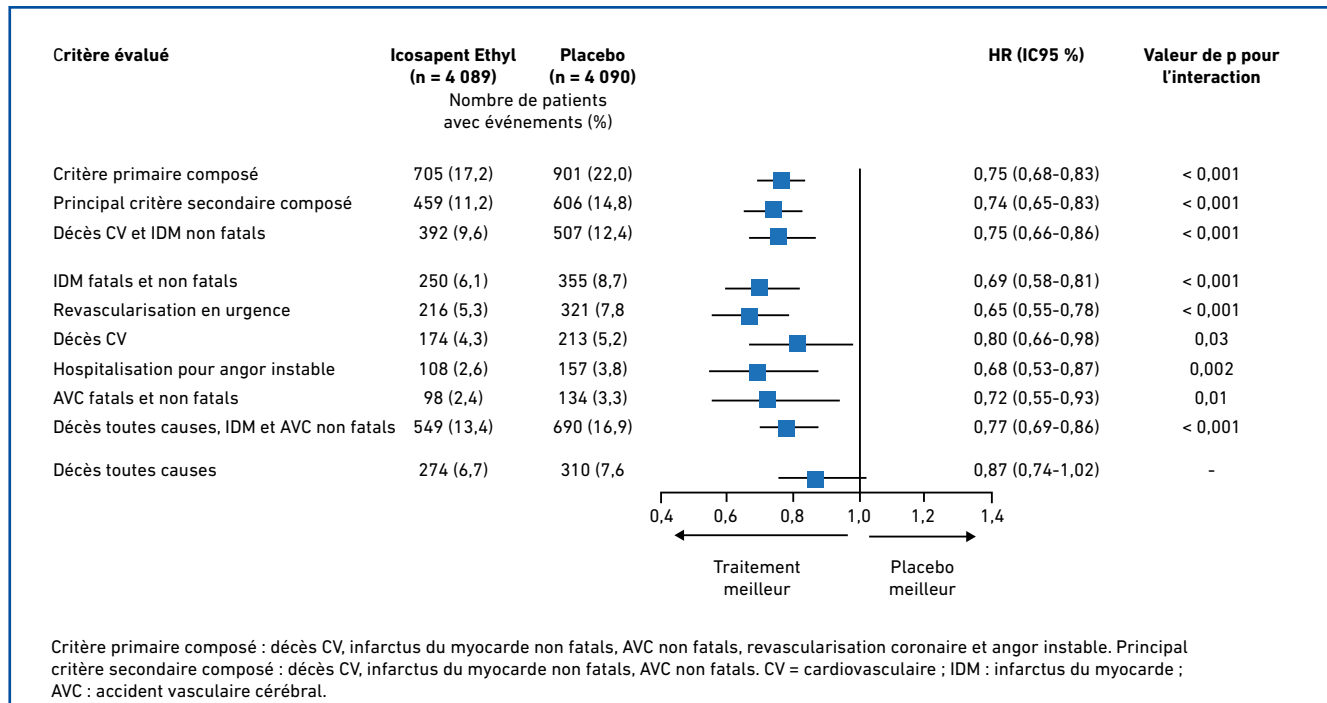


Fig. 1 : Étude REDUCE IT : résultats. Analyse hiérarchisée des principaux critères évalués.

HDL-cholestérol à 0,40 g/L. Sous traitement par rapport au placebo, la triglycéridémie a diminué de 19,7 % et il y a eu une élévation de 3,1 % du LDL sous oméga-3 par rapport à une élévation de 10,2 % sous placebo.

Dans les analyses en sous-groupes, le résultat sur le critère primaire a été homogène, que la triglycéridémie initiale ait été supérieure ou inférieure à 2 g/L, qu'elle ait été supérieure inférieure à 1,5 g/L (les patients pouvaient être enrôlés, même si un unique dosage de la triglycéridémie était inférieur de 10 % à 1,50 g/L), que la valeur initiale du LDL-cholestérol ait été inférieure à 0,67 g/L ou supérieure à 0,84 g/L, que la CRP initiale ait été supérieure ou inférieure à 2 mg/L. De même, le résultat a été homogène que les patients aient atteint, ou non, une valeur absolue de moins de 1,50 g/L de triglycéridémie sous traitement.

Ces éléments suggèrent que l'effet du traitement pourrait être indépendant de l'effet observé sur la triglycéridémie.

Les résultats de l'étude STRENGTH ont été présentés en novembre 2020 et publiés concomitamment. Cet essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle contre un placebo constitué d'huile de maïs, avait comme objectif d'évaluer le bénéfice CV d'une association de deux acides gras oméga-3, l'EPA et la DHA à forte dose (4 g/j), chez des patients à haut risque CV (maladie CV avérée ou diabète associé à un autre facteur de risque CV ou âge au moins égal à 40 ans chez l'homme et 50 ans chez la femme et au moins un autre facteur de risque CV). Tous devaient avoir un traitement en cours par une statine et, soit un LDL inférieur à 1 g/L, soit être traités par la dose maximale tolérée de statine et avoir une triglycéridémie comprise entre 1,8 et 5 g/L et un HDL cholestérol inférieur à 0,42 g/L chez l'homme et à 0,47 g/L chez la femme. Le critère primaire évalué était constitué des décès CV, des IDM non fatals, des AVC non fatals, des revascularisations coronaires et des hospitalisations pour angor instable.

L'étude dans laquelle ont été inclus 13 078 patients a été interrompue avant son terme, pour futilité et pour augmentation de l'incidence des fibrillations atriales (FA) dans le groupe sous oméga-3 au terme d'un suivi médian sous traitement de 38 mois. Au terme de ce suivi, il n'y a eu aucune différence d'incidence des événements du critère primaire entre les groupes comparés concernant les événements du critère primaire (HR : 0,99 ; IC95 % : 0,9-1,09 ; p = 0,84), les décès CV, IDM ou AVC (HR : 1,05 ; IC95 % : 0,93-1,19 ; p = 0,4) et les décès mais il y avait eu significativement plus de nouvelles fibrillations atriales chez les patients sous oméga-3 que chez ceux sous placebo (HR : 1,69 ; IC95 % : 1,29-2,21 ; p < 0,001).

Concernant l'effet des oméga-3 par rapport au placebo sur les paramètres lipidiques, il y a une réduction significative de la triglycéridémie (- 19 % vs - 0,9 % ; p < 0,001), du non-HDL-cholestérol (- 6,1 % vs - 1,1 % ; p < 0,001) et une augmentation significative du LDL cholestérol (+ 1,2 % vs -

Congrès – AHA novembre 2022

1,1 % ; $p < 0,001$) et du HDL cholestérol (+ 5 % vs + 3,2 % ; $p = 0,002$), sans modification du taux d'apoB (- 2 % vs - 1,0 % ; $p = 0,34$).

3. La controverse

Les résultats discordants de ces deux études ont conduit à une controverse qui est encore vive et a fait l'objet de très nombreuses publications rendant compte d'avis parfois très divergents et paraissant peu réconciliables, au point que certains ont souhaité qu'une nouvelle étude évalue l'EPA pure à dose élevée contre un autre placebo que l'huile minérale.

Ce qui a surpris les spécialistes est l'importance de l'effet favorable enregistré dans l'étude REDUCE-IT alors que la plupart des études conduites avec des acides gras oméga-3 avaient des résultats neutres et alors que l'ampleur de cet effet n'est même pas incluse dans

l'intervalle de confiance du résultat principal de l'étude STRENGTH. De ce fait, plusieurs hypothèses ont été envisagées et les éléments les soutenant ont été recherchés, non pas pour expliquer les résultats défavorables de l'étude STRENGTH qui semblent logiques eu égard à ceux des autres essais ayant évalué des oméga-3, mais plutôt pour expliquer les résultats favorables de ceux de l'étude REDUCE-IT qui ont paru inattendus. Les principales différences et concordances entre les deux études, outre leurs résultats, sont résumées dans le **tableau I** et les hypothèses envisagées sont résumées dans le **tableau II**.

Pour faire court, le reproche principal fait à l'étude REDUCE-IT est que le placebo utilisé était de l'huile minérale et qu'elle serait nocive. De ce fait, la différence de pronostic entre les deux groupes comparés ne serait pas due à un effet bénéfique de l'EPA évalué, mais à un effet nocif du placebo utilisé.

Dans les deux études, REDUCE-IT et STRENGTH conduites en double aveugle contre placebo, les groupes sous placebo recevaient une gélule contenant une huile afin que les patients ne sachent pas s'ils prenaient une huile de poisson ou le placebo. C'est une pratique usuelle et ainsi par exemple, dans l'étude ASCEND, le placebo était constitué de capsules d'huile d'olive. Dans l'étude STRENGTH, cette huile était une huile de maïs, dans REDUCE-IT, une huile minérale.

Pour étayer l'hypothèse d'un effet nocif de l'huile minérale, les contempteurs de l'étude REDUCE-IT font remarquer que : – dans le groupe recevant le placebo sous forme d'huile minérale et par rapport aux valeurs à l'inclusion, le LDL-cholestérol a augmenté de 5 mg/dL (**tableau II**) et divers paramètres lipidiques athérogènes ont évolué dans un sens non favorable de même que divers marqueurs inflammatoires (**tableau II** et *Circulation*, 2022;372-379).

Intervention différente	Paramètres initiaux	Risques différents
● REDUCE-IT: EPA 4 g/j ● STRENGTH: EPA + DHA 4 g/j Placebo différent ● REDUCE-IT: huile minérale ● STRENGTH: huile de maïs	STRENGTH, n = 13 078 ● Âge moyen: 62 ans; femmes: 35 %; diabète: 70 % ● Prévention secondaire: 56 % ● LDL médian: 0,75 g/L; TG médians: 2,40 g/L; HDL médian: 0,36 g/L REDUCE-IT, n = 8 976 ● Âge moyen: 64 ans; femmes: 25 %; diabète: 58 % ● Prévention secondaire: 71 % ● LDL médian: 0,74 g/L; TG médians: 2,16 g/L; HDL médian: 0,40 g/L	Incidence des événements du critère primaire dans les groupes sous placebo ● REDUCE-IT: 22 % ● STRENGTH: 12,2 % Effets lipidiques Diminution des triglycérides ● REDUCE-IT: 19 % ● STRENGTH: 19 %

Tableau I : Différences et concordances entre les études REDUCE-IT et STRENGTH.

L'icosapent ethyl (EPA) permet-il d'obtenir des taux plasmatiques plus élevé d'EPA ? : voir tableau.			La différence vient-elle du fait : – qu'il y a eu plus de patients en prévention secondaire inclus dans REDUCE-IT que dans STRENGTH (71 % vs 56 %); – d'un effet défavorable de l'huile minérale utilisée comme placebo dans l'étude REDUCE-IT ?		
La DHA est-elle nocive ? En d'autres termes, neutraliserait-elle l'effet potentiellement favorable de l'EPA ? Aucune donnée ne suggère un effet nocif de la DHA.					
	EPA + DHA (STRENGTH)	Icosapent Ethyl (REDUCE-IT)		Huile de maïs (STRENGTH)	Huile minérale (REDUCE-IT)
EPA à l'inclusion (µg/mL)	21	26,1	Triglycérides	-0,9 %	+2,2 %
EPA à 12 mois (µg/mL)	89,6	144	LDL-C	-1,1 %	+10,2 %
Variation (%)	269	394	Apo-B	-1 %	+ 7,8 %
			hsCRP	-6,3 %	+32 %

Tableau II : Hypothèses et arguments pouvant expliquer les différences de résultat entre les études REDUCE-IT et STRENGTH.

– dans l'étude STRENGTH, même une différence importante de taux plasmatique d'EPA entre les groupes comparés n'a pas été corrélée à un bénéfice clinique.

Les défenseurs des résultats de l'étude REDUCE-IT font valoir que :

– le bénéfice spécifique et particulier constaté dans l'étude REDUCE-IT doit être expliqué par le fait que l'acide gras oméga-3 est de l'EPA seul et à dose élevée, alors que dans toutes études neutres, les oméga-3 évalués comprenaient une association d'EPA et de DHA (**tableau III**). Cette hypothèse suggère par ailleurs que la DHA aurait le potentiel d'annuler les effets bénéfiques de l'EPA ;

– dans un autre essai thérapeutique, conduit en ouvert, ce qui en fait l'intérêt puisqu'il n'y avait pas de placebo, mais aussi la limite puisque sa méthode est moins fiable, l'étude JELIS, conduit chez 18 645 patients, une dose de 1 800 mg d'EPA (sans DHA !) avait été associée à une réduction significative de 19 % des événements CV majeurs au terme d'un suivi moyen de 4,6 ans ;

– le choix de l'huile minérale (huile de paraffine) comme placebo de l'étude REDUCE-IT reposait sur une analyse préalable à la réalisation d'études de phase 3 et cette huile est utilisée pour ses

effets laxatifs à dose élevée (15 à 30 g/j) depuis plus de 100 ans, notamment dans la population pédiatrique, sans que des alertes de sécurité aient été promulguées et avec un taux faible d'effets indésirables lorsqu'elle a été utilisée comme placebo dans d'autres essais ;

– aux États-Unis, la FDA a analysé les données concernant l'huile minérale et a autorisé une commercialisation de l'EPA (icosapent ethyl) le 13 décembre 2019 comme molécule permettant de réduire le risque CV de patients à haut risque, traités par statine et ayant une triglycéridémie supérieure à 1,5 g/L : elle a donc validé les résultats de l'étude REDUCE-IT.

Que penser de tout cela ? Trois éléments doivent être envisagés : l'huile minérale comme placebo, l'effet clinique de la DHA et enfin, la place des triglycérides en pratique clinique.

La toxicité éventuelle de l'huile minérale est l'un des problèmes principalement soulevés et une réflexion sur ce point justifie d'analyser les données disponibles.

En premier lieu, il y a un biais de raisonnement à prétendre que des variations de paramètres biologiques entre

le début d'une étude et le moment de leur nouvelle mesure sont induits par un composant : il peut en effet s'agir de la variation naturelle de ces paramètres au sein de la population évaluée. Pour connaître l'effet réel de l'huile minérale sur les paramètres évalués, il aurait fallu en parallèle disposer d'un groupe prenant un réel placebo. On ne peut donc affirmer que l'huile minérale est nocive par le simple fait qu'il a été observé des variations de certains paramètres mesurés dans la population qui en reçoit.

En deuxième lieu, les huiles minérales, et notamment l'huile de paraffine, sont produites à base de résidus solides du pétrole, d'où la dénomination de graisse minérale, ce qui pourrait laisser supposer qu'elles ont des effets nocifs. Comme elles ont des usages multiples dans l'industrie, notamment pour leur viscosité et dans l'agro-alimentaire où elles sont régulièrement mises en contact d'aliments, et en médecine, notamment comme laxatif mais aussi en cosmétologie, elles ont fait l'objet d'études de toxicité et d'évaluations régulières par les agences sanitaires. Sans être expert du sujet, l'analyse de la littérature indique que les études ayant évalué l'éventuelle toxicité de l'huile de paraffine chez l'animal n'en ont soit pas trouvé (comme par exemple *Drug and Chemical toxicology*, pages 83-103, *published online*: 27 sept 2008) ou n'ont pas réussi à conclure comme l'indique un rapport de l'OMS en 2005 (*WHO food additive series* : 50. *Mineral oils, medium and low viscosity and paraffin waxes*). Chez l'homme, les huiles minérales ont été particulièrement étudiées dans leurs divers usages. Il en résulte que, comme toute huile, elles ne doivent pas être inhalées. Qu'au contact de la peau, il y a un niveau de preuve suffisant pour établir qu'elles sont cancérogènes (notamment pour le scrotum) et qu'il n'est pas recommandé de les utiliser dans les cosmétiques. Qu'en contact avec les aliments, notamment dans les emballages alimentaires et les produits pharmaceutiques, voire comme additif alimentaire ou pellicule de protection,

Études	Année de publication	Doses d'EPA/DHA en mg par jour
Alpha Omega	2010	226/150
SU.FOL.OM3	2010	400/200
OMEGA	2010	460/380
ASCEND	2018	460/380
VITAL	2019	460/380
ORIGIN	2012	465/375
R & P	2013	500/500
AREDS-2	2014	650/350
GISSI-HF	2008	850/950
GISSI-P	1999	850/1 700
DOIT	2010	1 150/800
STRENGHT	2020	2 100/1 500
JELIS	2007	1 800/0
REDUCE-IT	2019	4 000/0

Tableau III : Les doses d'EPA et de DHA évaluées dans les essais thérapeutiques contrôlés.

Congrès – AHA novembre 2022

dès lors qu'elles sont suffisamment purifiées, elles ne posent pas de problèmes. Et ainsi, en 2013, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) n'a pas trouvé de raisons de remettre en cause des usages faits des paraffines dans les produits de consommation (*Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food, Scientific Opinion on the re-evaluation of microcrystalline wax (E 905) as a food additive. EFSA J*, 2013;11:3146).

De ce fait, si dans le cadre d'un débat scientifique, il est justifié d'argumenter sur l'utilisation d'un placebo qui n'en serait pas un et donc sur une éventuelle toxicité de l'huile de paraffine, les arguments utilisés paraissent manquer de substance et ne permettent pas d'affirmer que l'huile minérale est toxique. On pourrait conclure que l'absence de preuve de toxicité n'est ni la preuve de la neutralité, mais elle n'est pas non plus la preuve de la toxicité ou de l'absence de toxicité. S'il y avait un signal de toxicité, l'usage des huiles minérales est tellement important qu'il aurait probablement déjà été remis en cause par les agences sanitaires ou diverses ONG.

Quel est l'effet clinique de l'acide docosa-hexaénoïque (DHA) chez l'homme ?

Comme dans REDUCE-IT l'oméga-3 utilisé était constitué exclusivement d'EPA purifié et dans STRENGTH, d'un mélange d'EPA et de DHA. La différence de résultat entre les deux études suggère qu'au sein des acides gras oméga-3, il est possible que seule l'EPA apporte un bénéfice clinique et non pas la DHA. Plus encore, ce paradoxe suggère que la DHA contrebalancerait les effets positifs de l'EPA, ce qui ressemblerait à une réelle révolution dans la compréhension de la physiologie des acides gras. Si tel était le cas, quelle serait la valeur pronostique des concentrations plasmatiques d'EPA ? Devrait-elle être ajustée selon la concentration plasmatique d'autres marqueurs ?

Quel est l'effet clinique d'une diminution des triglycérides ? Dans le *tableau I*,

il est possible de constater que les profils lipidiques des patients inclus dans les études REDUCE-IT et STRENGTH sont très proches et, dans ces deux études, le traitement évalué a permis une diminution identique des triglycérides de 19 % en valeur relative. Or dans l'une, il y a un bénéfice clinique, dans l'autre non. Puisqu'une même diminution des triglycérides n'est pas corrélée aux mêmes effets cliniques, en 2023, il semble permis de conclure de ce paradoxe que :

- le bénéfice clinique des acides gras oméga-3, tout au moins de l'EPA, ne passe pas par la diminution des triglycérides ;
- la diminution des triglycérides n'est pas corrélée à la modification du pronostic CV et donc les triglycérides ne satisfont pas aux critères définissant un facteur de risque CV : les triglycérides ne sont donc pas un facteur de risque CV.

4. Les méta-analyses

La méta-analyse de référence concernant les effets CV des acides gras oméga-3 a été publiée dans le *JAMA Cardiology* en 2018 donc avant que ne soient connus les résultats des études REDUCE-IT et STRENGTH. Elle a analysé les données de dix essais thérapeutiques contrôlés ayant enrôlé 77 917 patients pour recevoir, soit des oméga-3, soit un placebo, soit être inclus dans un groupe contrôle sans placebo. Plusieurs événements CV ont été analysés et plusieurs sous-groupes ont été étudiés.

Le résultat est simple :

- les oméga-3 ne réduisent pas le risque d'événements coronariens (6 273 événements ; RR : 0,96 ; IC 95 % : 0,90-1,01) que ce soit le risque d'IDM fatal ou le risque d'IDM non fatal. Ils ne réduisent pas le risque cérébrovasculaire (1 713 événements ; RR : 1,03 ; IC 95 % : 0,93-1,13) que l'AVC soit ischémique ou hémorragique. Ils ne réduisent pas le risque de revascularisation (6 603 événements ; RR : 0,99 ; IC 95 % : 0,94-1,04) qu'elle soit ou non coronaire et ne réduisent pas la mortalité totale (RR : 0,96 ; IC 95 % : 0,92-1,01) ni le risque de cancer ;

– cette absence d'effet significatif est constaté dans tous les sous-groupes évalués : notamment en prévention CV secondaire et primaire, en cas de diabète ou sans diabète, que les paramètres lipidiques (LDL, HDL, triglycérides) soient élevés ou non, que les patients prennent ou non une statine ;

– il est constaté un effet légèrement plus favorable (qui est même significatif concernant les événements coronariens) dans l'analyse combinée des études conduites en ouvert, sans aucun effet dans les études conduites en double aveugle.

En 2019 paraît une autre méta-analyse dans le *Journal of the American Heart Association* (JAHA) portant sur treize essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 127 477 participants. Les trois essais supplémentaires sont les essais VITAL et ASCEND dont les résultats n'ont pas montré d'effet significatif sur leurs critères primaires constitués des événements CV majeurs et l'étude REDUCE IT.

Bien qu'ayant incorporé deux essais dont les résultats principaux sont neutres, cette méta-analyse a des résultats discordants avec ceux de la précédente puisqu'elle indique qu'en excluant les résultats de l'étude REDUCE-IT, les acides gras oméga-3 réduisent significativement le risque d'infarctus du myocarde (RR : 0,92 ; IC95 % : 0,86-0,99 ; p = 0,02), le risque de décès coronaire (RR : 0,92 ; IC95 % : 0,86-0,98 ; p = 0,014), le risque de tous événements coronaires (RR : 0,95 ; IC95 % : 0,91-0,99 ; p = 0,008), le risque de décès CV (RR : 0,93 ; IC95 % : 0,88-0,99 ; p = 0,013) et le risque de tous événements CV (RR : 0,97 ; IC95 % : 0,94-0,99 ; p = 0,015). L'ampleur de l'effet est plus ample lorsque sont inclus les résultats de l'étude REDUCE-IT, qui comme l'indiquent les auteurs, introduit alors une hétérogénéité significative.

De plus, les auteurs ont procédé à une méta-régression permettant d'analyser les résultats en fonction des doses

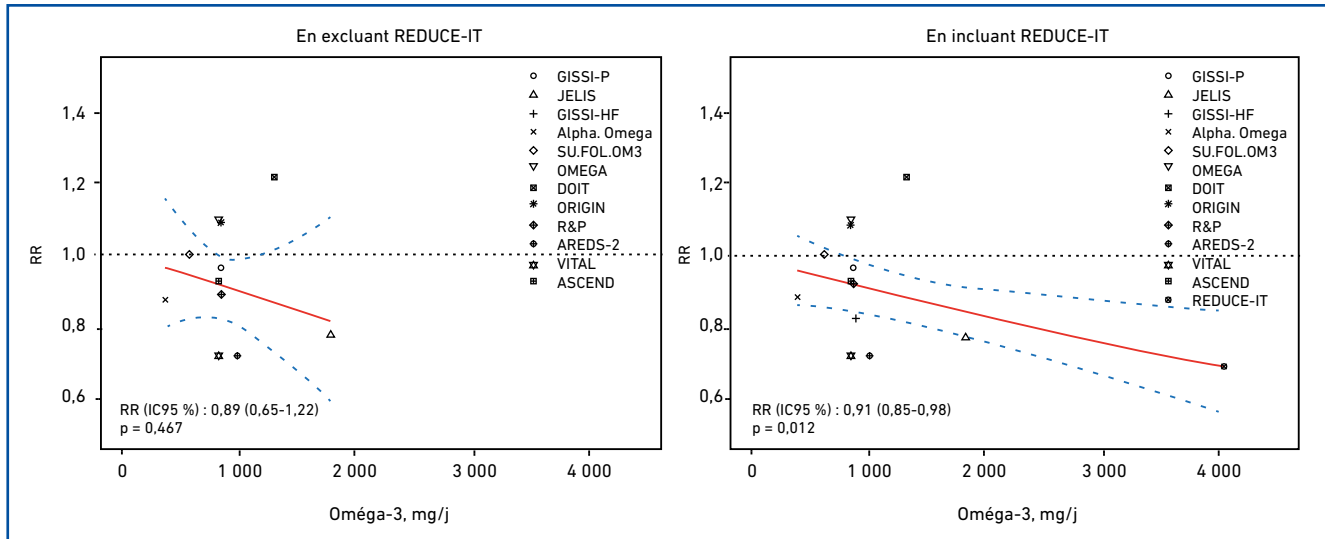


Fig. 2 : Méta-analyse des essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué des acides gras oméga-3. Relation entre la dose d'oméga-3 évaluée et le risque relatif d'infarctus du myocarde.

d'acides gras oméga-3 évaluées et ils constatent qu'il y a une relation effet-dose : plus la dose est élevée, plus l'ampleur de l'effet paraît importante (**figure 2** concernant la relation avec l'incidence des infarctus du myocarde).

Cette deuxième méta-analyse indique que les acides gras oméga-3 pourraient apporter un bénéfice CV, mais que celui-ci a justifié d'être évalué chez plus de 100 000 patients pour atteindre la significativité, tellement il est modeste en ampleur. Il est utile de préciser les limites de ce travail car elles seront similaires dans les méta-analyses parues ultérieurement : – la première limite est qu'il inclut des essais hétérogènes du fait de l'ancienneté de certaines études, des traitements associés (statines ou pas), des critères lipidiques d'inclusion, des populations enrôlées, des objectifs évalués et du fait que certains essais sont conduits en aveugle et d'autres en ouvert ;

– la deuxième est que, si deux analyses sont conduites, l'une incluant et l'autre excluant les résultats de l'étude REDUCE-IT, la deuxième inclut cependant les résultats de l'étude JELIS qui a évalué l'EPA seule, alors que toutes les autres études ont évalué des acides gras oméga-3 comprenant diverses associa-

tions d'EPA et de DHA (**tableau III**) : il aurait donc été préférable d'effectuer aussi une troisième analyse, n'incluant ni JELIS ni REDUCE-IT ;

– la troisième est que, lorsqu'on regarde les droites de régression reliant doses d'oméga-3 et effet sur le risque d'IDM, (**fig. 2**) on constate que ce qui permet d'avoir une pente en faveur d'un effet-dose est uniquement l'inclusion de l'étude JELIS, qui, si elle est caractérisée par l'utilisation d'une dose élevée d'oméga-3, est aussi caractérisée par l'utilisation exclusive d'EPA, donc sans DHA.

En fait, ce travail laisse donc envisager que c'est l'EPA qui permet d'obtenir un bénéfice clinique. D'ailleurs, *a posteriori*, l'étude STRENGTH, en montrant qu'une forte dose de l'association d'EPA et de DHA n'apporte aucun bénéfice clinique, invalide la conclusion d'une relation effet-dose.

En 2022, il y a eu 129 publications référencées de méta-analyses ayant évalué les acides gras oméga-3 sur divers critères, dont au moins une dizaine ayant comme critères principaux les événements CV. Elles sont, pour la plupart, soumises aux mêmes limites que celle de 2019 ayant des difficultés à faire la

part de ce qui peut revenir à un effet-dose et à un effet molécule (EPA seule vs EPA + DHA) puisqu'elles intègrent le plus souvent les résultats des études REDUCE-IT et JELIS : elles ne permettent donc pas de trancher de façon fiable la controverse en cours.

L'étude RESPECT-EPA a évalué l'apport clinique de l'EPA seule et à dose élevée (1,8 g/j) sur le risque d'événements CV en prévention CV secondaire. Les enjeux qu'elle doit relever sont donc de confirmer les résultats des études JELIS et REDUCE-IT, afin de démontrer que l'EPA apporte un bénéfice clinique.

Méthode de l'étude RESPECT-EPA

L'étude RESPECT-EPA a été un essai thérapeutique contrôlé, conduit en ouvert chez des patients ayant une maladie coronaire chronique et recevant une statine depuis au moins un mois. L'étude a été effectuée au Japon.

Chez les patients éligibles, après dosage, si le ratio plasmatique d'EPA sur acide arachidonique était inférieur à 0,4, les patients étaient randomisés pour, soit

Congrès – AHA novembre 2022

recevoir de l'EPA à la dose d'1,8 g/j en sus du traitement usuel comprenant une statine, soit continuer d'avoir des soins usuels, dont une statine.

Le critère primaire comprenait plusieurs événements CV (décès CV, IDM non fatal, infarctus cérébral non fatal, angor instable justifiant une revascularisation en urgence, procédures de revascularisation coronaire).

Résultats de l'étude RESPECT-EPA

À l'inclusion et en moyenne, les 2 506 patients randomisés étaient âgés de 68 ans, 83 % étaient des hommes, 44 % étaient diabétiques, le LDL était à 0,80 g/L, le HDL à 0,49 g/L, les triglycérides à 1,20 g/L et l'EPA à 46,5 µg/mL.

Au terme du suivi, il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant le critère primaire (HR : 0,785 ; IC95 % : 0,616-1,001 ; p = 0,0547). Il y a eu moins d'événements du critère secondaire (morts subites, IDM, angor instable, revascularisation coronaire) dans le groupe sous EPA par rapport au groupe contrôle (HR : 0,734 ; IC95 % : 0,554-0,973 ; p = 0,0306) mais pas d'effet

significatif sur chaque critère secondaire pris isolément (**fig. 3**).

Il y a eu significativement plus de fibrillations atriales dans le groupe sous EPA (n = 38) que dans le groupe contrôle (n = 20 ; p = 0,017).

Dans une analyse complémentaire ayant exclu les 182 patients du groupe contrôle dont les taux d'EPA avaient augmenté de plus de 30 µg/mL par rapport à l'état de base et ayant exclu les 259 patients du groupe intervention dont les taux d'EPA n'avaient pas augmenté de plus de 30 µg/mL, il y a une diminution significative des événements du critère primaire (HR : 0,725 ; IC95 % : 0,553-0,951 ; p = 0,0202). Cette analyse repose sur le principe que les patients du groupe contrôle dont les taux d'EPA ont augmenté ont reçu de l'EPA, alors que ceux du groupe intervention dont les taux d'EPA n'ont pas augmenté n'ont pas pris le traitement à l'étude.

Discussion

Stricto sensu, l'étude RESPECT-EPA ne démontre pas que l'ecosapent ethyl ou EPA apporte un bénéfice clinique chez des patients ayant une maladie coronaire.

Probablement parce qu'ils supposent que des patients du groupe contrôle ont reçu de l'EPA et que des patients du groupe devant avoir de l'EPA n'ont pas pris le traitement à l'étude, les auteurs de l'étude ont mené une analyse complémentaire afin de réévaluer le résultat selon les taux d'EPA mesurés, afin de comparer des patients ayant des taux bas d'EPA à des patients ayant des taux élevés. On pourrait envisager qu'une telle analyse est logique afin de constituer une preuve d'effet du traitement, mais en fait, ce type d'analyse qui s'apparente à une étude "sous traitement" viole le principe de l'essai randomisé qui consiste à évaluer un résultat en fonction de l'intention de traitement et non en fonction du traitement effectivement reçu, car un tel type d'analyse est sujet à de nombreux biais. Ainsi, comme cela est illustré dans cette étude, cette analyse ne garantit plus la comparabilité entre les groupes puisqu'elle exclut 15 % des patients d'un groupe et 21 % des patients de l'autre groupe, ce qui constitue une violation des règles de comparaison.

Enfin, en dehors du fait qu'elle ait été conduite en ouvert, l'étude RESPECT-EPA a plusieurs limites ou singularités qui ne permettent pas de juger de la valeur des résultats constatés :

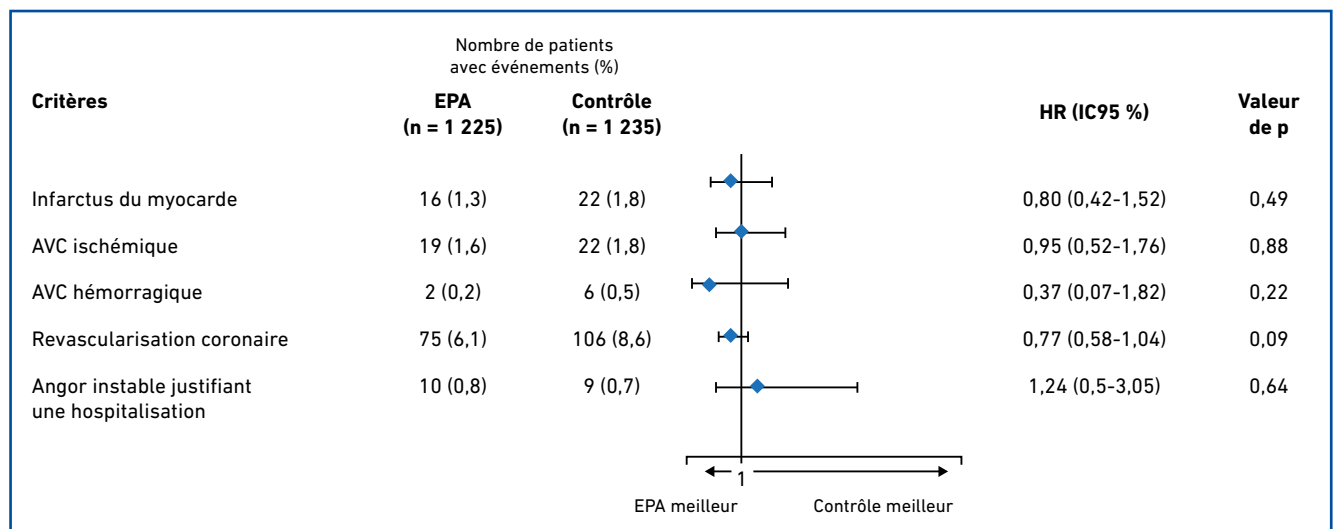


Fig. 3 : Étude RESPECT-EPA : résultat sur les critères secondaires.

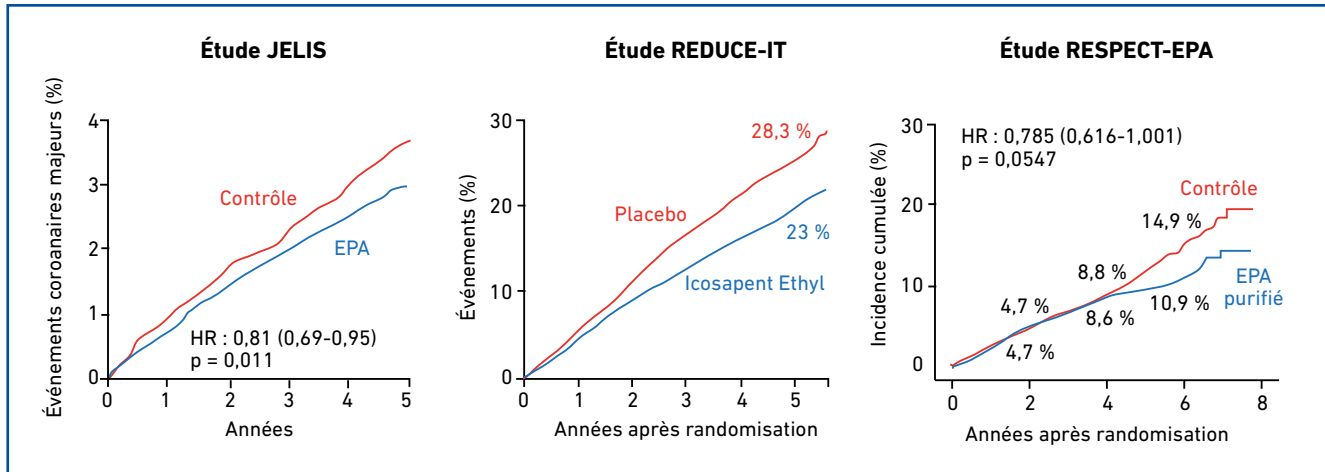


Fig. 4 : Courbe d'événements du critère primaire des études JELIS, REDUCE-IT et RESPECT-EPA.

– la première limite est que la dissociation des courbes d'événements est relativement tardive, après la quatrième année, et alors que le nombre de patients ayant atteint cette échéance pour effectuer la comparaison est relativement faible. Cette dissociation tardive des courbes contraste avec ce qui a été observé dans les études JELIS et REDUCE-IT dans lesquelles une dissociation des courbes d'événements semble apparaître dès la première année (fig. 4);

– une deuxième limite est que ce sont essentiellement les revascularisations coronaires qui semblent orienter les résultats vers une tendance favorable (fig. 3). Cet événement a été le plus fréquent de ceux évalués et est opérateur-dépendant. Sa pertinence est donc difficile à établir lorsqu'il est comptabilisé dans une étude conduite en ouvert; – enfin si 18 645 patients ont été inclus dans l'étude JELIS et 8 179 dans l'étude REDUCE-IT, l'étude RESPECT-EPA semble clairement manquer de puissance avec ses 2 506 patients inclus.

On peut donc conclure que l'étude RESPECT-EPA n'a pas permis de relever les défis que la chronologie d'évaluation des oméga-3 lui fixait dorénavant, à savoir confirmer dans une étude bien faite et sans placebo, les résultats de l'étude REDUCE-IT.

1. Quel avenir pour l'EPA ?

Pour l'EPA purifié à haute dose, l'année 2023 sera probablement marquée par trois événements principaux :

– la mise à disposition en France de l'icosapent ethyl, sous le nom de Vazkepa, dès qu'un prix aura pu être fixé entre les diverses parties prenantes. L'indication est la suivante "traitement de 2^e intention, en complément des mesures hygiéno-diététiques, réservé uniquement aux patients qui ont une maladie CV établie (prévention secondaire) et une hypertriglycéridémie modérément élevée (≥ 150 et < 500 mg/dL) recevant déjà un traitement par statine à dose maximale tolérée". On notera que le traitement n'a pas d'indication en prévention primaire (même si 29 % des patients inclus dans l'étude REDUCE-IT relevaient de cette situation clinique) et qu'il faut une triglycéridémie légèrement élevée pour permettre la prescription. Cela ne signifie pas qu'il s'agit d'un traitement bénéfique des hypertriglycéridémies et qu'il est bénéfique de diminuer les triglycérides, cela correspond seulement aux critères d'inclusion de l'étude, élément gage du bénéfice clinique. En d'autres termes, le bénéfice clinique de l'ecosapent ethyl chez des patients ayant une triglycéridémie inférieure à 1,5 g/L n'est pas garanti car non évalué; – la présentation des résultats de l'étude MITIGATE qui évalue l'ecosapent ethyl

en ouvert chez 16 500 patients en prévention CV secondaire, randomisés en 1 : 10 (1 500 vs 15 000) sur la morbidité et la mortalité liées à une infection respiratoire virale. Le suivi moyen prévu est de six mois et cette étude renseignera sur l'existence d'effets pléiotropes de l'EPA, effets antiviraux et anti-inflammatoires. À noter que si la publication du protocole fait état de 16 500 patients enrôlés, sur le site clinicaltrials.org, le nombre de patients enrôlés serait de 39 600; – la présentation possible en fin d'année d'un essai évaluant les effets lipidiques de l'EPA chez 300 patients ayant une triglycéridémie comprise entre 5 et 20 g/L.

■ En pratique

L'ensemble des données disponibles ne permet pas de savoir si les acides gras oméga-3 lorsqu'ils sont prescrits sous forme de complément alimentaire ou de traitement associant les EPA et les DHA apportent un bénéfice clinique en matière de prévention CV, et ce, quelles que soient les doses des deux composants de l'association. Si un bénéfice clinique existe, il est modique, et doit être mis en balance avec une augmentation démontrée du risque de fibrillation atriale, notamment à dose élevée. Si un bénéfice clinique existe, il ne passe pas par la diminution des triglycérides, et

Congrès – AHA novembre 2022

une augmentation des triglycérides ne peut constituer une justification à l'utilisation d'acides gras oméga-3.

Les données de deux études, JELIS et REDUCE-IT, indiquent que les acides gras oméga-3, lorsqu'ils sont prescrits uniquement sous forme d'EPA purifié et à dose élevée, diminuent le risque d'événements CV majeurs. Les résultats de ces deux études font l'objet d'une controverse : l'étude JELIS parce qu'elle a été conduite en ouvert dans une population

asiatique non représentative d'une population occidentale et l'étude REDUCE-IT, car l'ampleur de son résultat a été tel qu'il a surpris et a conduit certains médecins à le remettre en cause, au motif que le placebo utilisé dans l'étude serait nocif.

Si la controverse n'est pas encore levée, retenons qu'elle repose sur des arguments qui, s'ils méritent d'être considérés, sont faibles, et ne permettent pas de remettre fondamentalement en cause les résultats de l'étude REDUCE-IT.

Dans ce débat, l'étude RESPECT-EPA ne permet finalement pas d'avancée notable du fait de ses limites propres.

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, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.

■ Congrès – AHA novembre 2022

Étude ISCHEMIA-Extend : faut-il revasculariser la maladie coronaire chronique même lorsqu'il y a une ischémie myocardique ?

→ F. DIÉVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

■ Contexte et enjeux

1. Le problème posé

C'est un problème de pratique cardiologique quotidienne et une réflexion difficile : faut-il proposer une revascularisation coronaire, par angioplastie ou par pontage, à un patient qui a une maladie coronaire stable ?

Sur ce point les réflexions ont progressivement évolué en plusieurs étapes se chevauchant du fait de la diversité d'appréciation des données de la science et du développement des techniques. La principale étape est évidemment celle de la mise à disposition dans les années 1960 de la chirurgie coronaire, puis dans les années 1970 de l'angioplastie coronaire, complétée par le stent dans les années 1980-1990 puis par le stent actif dans les années 2000. Ceci a conduit à envisager que, probablement parce que c'est faisable, il faut revasculariser les lésions coronaires significatives dès lors qu'elles sont, ou dépistées, ou symptomatiques, ou la source d'une ischémie myocardique.

Cette attitude repose probablement pour partie sur divers biais de raisonnement et notamment le fait que beaucoup pensent que les sténoses coronaires, et ce d'autant plus qu'elles sont sévères,

sont la cause essentielle des infarctus du myocarde (IDM), et donc que la revascularisation prévient le risque d'IDM ou ses conséquences. Dans ce contexte, la revascularisation étant un symbole de la nouveauté et de l'activisme thérapeutique, elle paraît être un gage de bénéfice clinique.

Et, en pratique, le médecin qui est face à un patient qui pourrait avoir une maladie coronaire, symptomatique ou non, va, selon le niveau de probabilité de la maladie coronaire, effectuer un test d'ischémie et demander une coronarographie pour affirmer la maladie coronaire. La coronarographie pouvant parfois être envisagée d'emblée, en cas de forte suspicion de maladie coronaire.

Une fois que la coronarographie a affirmé la maladie coronaire et dès lors que celle-ci paraît revascularisable, l'attitude choisie devient le plus souvent celle du choix de la méthode de revascularisation. Ce choix est guidé par les résultats des essais thérapeutiques contrôlés ayant comparé angioplastie et pontage et par l'attitude plus ou moins activiste et convaincue du cardiologue faisant la coronarographie qui est aussi celui qui peut faire l'angioplastie, notamment dans la foulée de la coronarographie. La coronarographie est donc l'étape-clé de la pratique en la matière, et les nombreuses études ayant évalué la revascularisation depuis l'avènement de l'angioplastie coronaire ont été effec-

tuées... une fois les résultats de la coronarographie disponibles. La stratégie de prise en charge de la maladie coronaire stable a donc toujours été évaluée chez des patients ayant eu une coronarographie... jusqu'à il y a peu.

Plusieurs éléments ont modifié ou devraient modifier ce schéma encore très présent en pratique :

- le premier est le développement de moyens diagnostiques non invasifs de la maladie coronaire, essentiellement le scanner coronaire ou coroscaner dont la fiabilité ne cesse de croître. Dès lors, la coronarographie n'est plus le seul examen permettant d'affirmer la maladie et de quantifier sa sévérité, et ainsi, entre autres, l'étape diagnostique est découplée de la pratique du médecin qui pourrait faire la revascularisation ;
- le deuxième est le fait qu'une étude randomisée et contrôlée, dénommée COURAGE, et dont les résultats ont été publiés en 2007, a montré qu'une stratégie de prise en charge de patients ayant des lésions coronaires et reposant sur une angioplastie précoce ne réduit pas le risque de décès, d'IDM ou d'autres événements cardiovasculaires (CV) majeurs lorsqu'elle est ajoutée à une stratégie de traitement médical initial dite optimale (TMO). Les résultats de cette étude ont été diversement reçus et interprétés et semblent avoir plus modifié les réflexions que la pratique ;
- le troisième est que la valeur prédictive des tests d'ischémie a été profondément

Congrès – AHA novembre 2022

modifiée, essentiellement à la baisse lors des dernières décennies, du fait d'une diminution de l'incidence de la maladie coronaire ;

– enfin, le quatrième est qu'après plusieurs années, pendant lesquelles la revascularisation coronaire a été mise en retrait du fait d'un doute apparu quant à sa capacité à améliorer le pronostic, des données plus récentes, concernant notamment les nouvelles générations de stents actifs et la chirurgie de pontage, sont en faveur d'une amélioration du pronostic.

Ces éléments, couplés à des analyses complémentaires de l'étude COURAGE, et notamment le fait qu'un bénéfice de la revascularisation ait été constaté dans le sous-groupe avec ischémie myocardique notable (c'est-à-dire intéressant au moins 10 % du territoire myocardique) ont permis d'aboutir à un consensus pour la pratique, conduisant à des recommandations nouvelles pour la prise en charge de la maladie coronaire stable dénommée syndrome coronaire chronique depuis 2019 en Europe. Ces recommandations ont par ailleurs pris en compte un nouvel outil d'évaluation de la significativité des lésions coronaires, la *Fractional flow reserve* (FFR).

2. Les recommandations

Les recommandations européennes de 2019 pour la prise en charge des syndromes coronaires chroniques proposent, qu'en cas de doute diagnostique, le coroscaner puisse devenir un examen à effectuer préalablement à la coronarographie. L'esprit dans lequel elles envisagent la revascularisation coronaire est exprimé dans la phrase introductive du chapitre qui lui est consacré : *“Chez les patients ayant une maladie coronaire chronique, le traitement médical optimal (TMO) est l'élément clef pour réduire les symptômes, arrêter la progression de l'athérosclérose et prévenir les événements athérothrombotiques. La revascularisation myocardique joue un rôle central dans la prise en charge de la*

maladie coronaire chronique en supplément du TMO, mais toujours comme un supplément de celui-ci, sans le remplacer. Les deux objectifs de la revascularisation sont la réduction des symptômes chez les patients ayant un angor et/ou l'amélioration du pronostic”

Lorsqu'elles abordent le chapitre de la revascularisation coronaire, ces recommandations proposent une prise en charge reposant sur un arbre décisionnel dont les variables discriminantes sont la présence ou non de symptômes, la présence ou non d'une ischémie myocardique documentée (et son importance), l'importance des lésions coronaires, les résultats de la FFR ou de l'*instantaneous wave-free ratio* (iwFR) et la valeur de la fonction cardiaque déterminée par la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG).

Les cas de figure à envisager sont les suivants :

- s'il y a des symptômes et une ischémie documentée, une revascularisation est à envisager en cas de lésions multitrunculaires et d'un résultat de FFR inférieur ou égal à 0,80 ou d'iwFR inférieur ou égal à 0,89. La revascularisation peut aussi être envisagée en cas de maladie pluritrunculaire sans passer par la FFR ou l'iwFR ;
- s'il n'y a pas d'ischémie documentée, une revascularisation est à envisager en cas de lésions dont le degré de sténose est supérieur à 90 %, ou en cas de résultat de FFR inférieur ou égal à 0,80 ou d'iwFR inférieur ou égal à 0,89 ou de FEVG inférieure à 35 % imputable à la maladie coronaire ;
- s'il n'y a pas de symptômes et qu'il y a une ischémie documentée, la revascularisation est à envisager en cas d'ischémie touchant plus de 10 % du territoire myocardique du ventricule gauche ;
- s'il n'y a pas d'ischémie, les propositions sont les mêmes qu'en cas de symptômes : une revascularisation est à envisager en cas de lésions dont le degré de sténose est supérieur à 90 %, ou de résultat de FFR inférieur ou égal à 0,80 ou d'iwFR inférieur ou égal à 0,89 ou de

FEVG inférieure à 35 % imputable à la maladie coronaire.

3. L'étude ISCHEMIA

Les résultats initiaux et principaux de l'étude ISCHEMIA ont été présentés en novembre 2019 et publiés en mars 2020. Son objectif était ambitieux puisque ses concepteurs voulaient prendre en compte plusieurs problèmes majeurs, relatifs à l'évaluation de l'apport de la revascularisation coronaire :

- le fait que la démarche de revascularisation myocardique proposée dans les recommandations résulte d'un consensus, d'une interprétation des données acquises de la science sur ce que devrait être la meilleure pratique et que, de ce fait, certaines des pratiques proposées reposent sur un faible niveau de preuve : un essai thérapeutique randomisé prenant en compte les questions non évaluées était donc nécessaire ;
- le fait que la revascularisation myocardique améliorerait le pronostic uniquement s'il existe une ischémie myocardique documentée et notamment si celle-ci est supérieure à 10 % de la masse myocardique. Or cette donnée n'a jamais été validée prospectivement, mais uniquement dans des analyses en sous-groupes d'essais thérapeutiques comme l'étude COURAGE ou dans des études de registre avec appariement. Son niveau de validité est donc faible ;
- le fait que toutes les comparaisons de stratégies thérapeutiques dans la maladie coronaire avérée ont été conduites chez des patients ayant eu une coronarographie aux résultats connus et dont les lésions se prêtaient à une revascularisation. Le support des pratiques repose donc sur une double sélection (ou double biais) : l'évaluation d'une pratique qui est celle des praticiens ayant proposé une coronarographie et sur celle de patients ayant des lésions revascularisables.

Qu'en est-il du pronostic de patients ayant une ischémie myocardique documentée, sans qu'ils n'aient d'emblée une coronarographie ? Leur pronostic

est-il différent de celui des patients auxquels, dans cette situation clinique, une coronarographie est proposée pour conduire à une revascularisation ? C'est dans cette optique que doit être envisagé l'apport de l'étude ISCHEMIA. Cet essai randomisé et contrôlé, conduit en ouvert, avait comme objectif d'évaluer si une stratégie de revascularisation coronaire précoce (en sus d'un TMO) par rapport à une stratégie médicale initiale exclusive chez des patients ayant une maladie coronaire stable avec une ischémie myocardique documentée réduit le risque d'événements CV majeurs à quatre ans. Dans le groupe ayant le TMO exclusif initialement ou groupe contrôle, une coronarographie pouvant être envisagée en cas d'aggravation afin d'effectuer une revascularisation coronaire si cela était jugé nécessaire.

Sa méthode a été celle d'un essai thérapeutique contrôlé, randomisé conduit en ouvert chez des patients ayant une maladie coronaire stable avec une ischémie myocardique documentée, une FEVG supérieure à 35 %, sans sténose du tronc commun coronaire gauche au coroscaner, le médecin investigateur ne connaissant pas le résultat du coroscaner.

Ainsi, les patients inclus avaient une ischémie myocardique quel que soit l'examen ayant conduit à la documenter et eu un coroscaner pour affirmer le diagnostic de maladie coronaire revascularisable, mais sans avoir eu de coronarographie. Le médecin investigateur qui suivait le patient savait qu'il y avait une ischémie myocardique et une maladie coronaire revascularisable, mais ne connaissait pas le degré, le site et l'étendue des lésions coronaires afin que son jugement concernant la prise en charge à proposer ne soit pas influencé par ces derniers éléments.

Un total de 5 179 patients âgés en moyenne de 64 ans a été inclus dans l'étude. Au terme du suivi médian de 3,2 ans, les taux d'événements du cri-

tère primaire (décès CV, IDM non fatals, arrêts cardiaques ressuscités ou hospitalisations pour angor instable ou insuffisance cardiaque) ont été de 15,5 % dans le groupe contrôle et de 13,3 % dans le groupe intervention, sans différence significative entre les groupes (HR : 0,93 ; IC 95 % : 0,80-1,10 ; $p = 0,34$; **fig. 1**).

Ainsi, chez des patients ayant une ischémie myocardique et une maladie coronaire documentées (en dehors d'une altération de la FEVG ou de la présence d'une sténose du tronc commun coronaire gauche), il n'y a pas de différence de pronostic selon que le choix théra-

peutique initial repose sur un traitement médical optimal ou sur la pratique d'une coronarographie afin d'effectuer une revascularisation coronaire. Plus encore, ce résultat est homogène dans tous les sous-groupes évalués et notamment quelle que soit l'importance de l'ischémie myocardique, qu'il y ait ou non une lésion significative de l'IVA proximale (**fig. 2**).

On comprend que cette étude devrait ou aurait dû conduire à modifier profondément la pratique : peu importe les symptômes et l'ischémie myocardique, peu importe l'importance de l'ischémie

POINTS FORTS

- Au terme d'un suivi moyen de 5,7 ans, il n'y a pas de différence de mortalité totale selon que le mode de prise en charge initial de patients ayant une maladie coronaire stable et une ischémie myocardique documentée repose sur une stratégie de revascularisation ou sur un traitement médicamenteux exclusif avec recours possible en cas d'aggravation clinique à une stratégie de revascularisation.
- Dans l'étude ISCHEMIA, il y a un excès significatif et précoce de la mortalité non CV, essentiellement de la mortalité par cancer, suggérant qu'il y a eu un biais de recrutement entre les groupes comparés, ce qui ne permet pas d'obtenir de conclusions fiables concernant les effets des stratégies comparées.

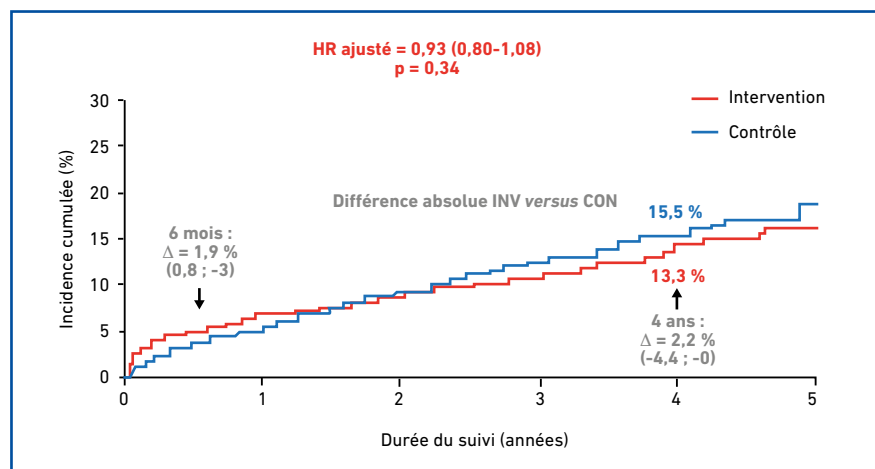


Fig. 1 : Résultat sur le critère primaire.

Congrès – AHA novembre 2022

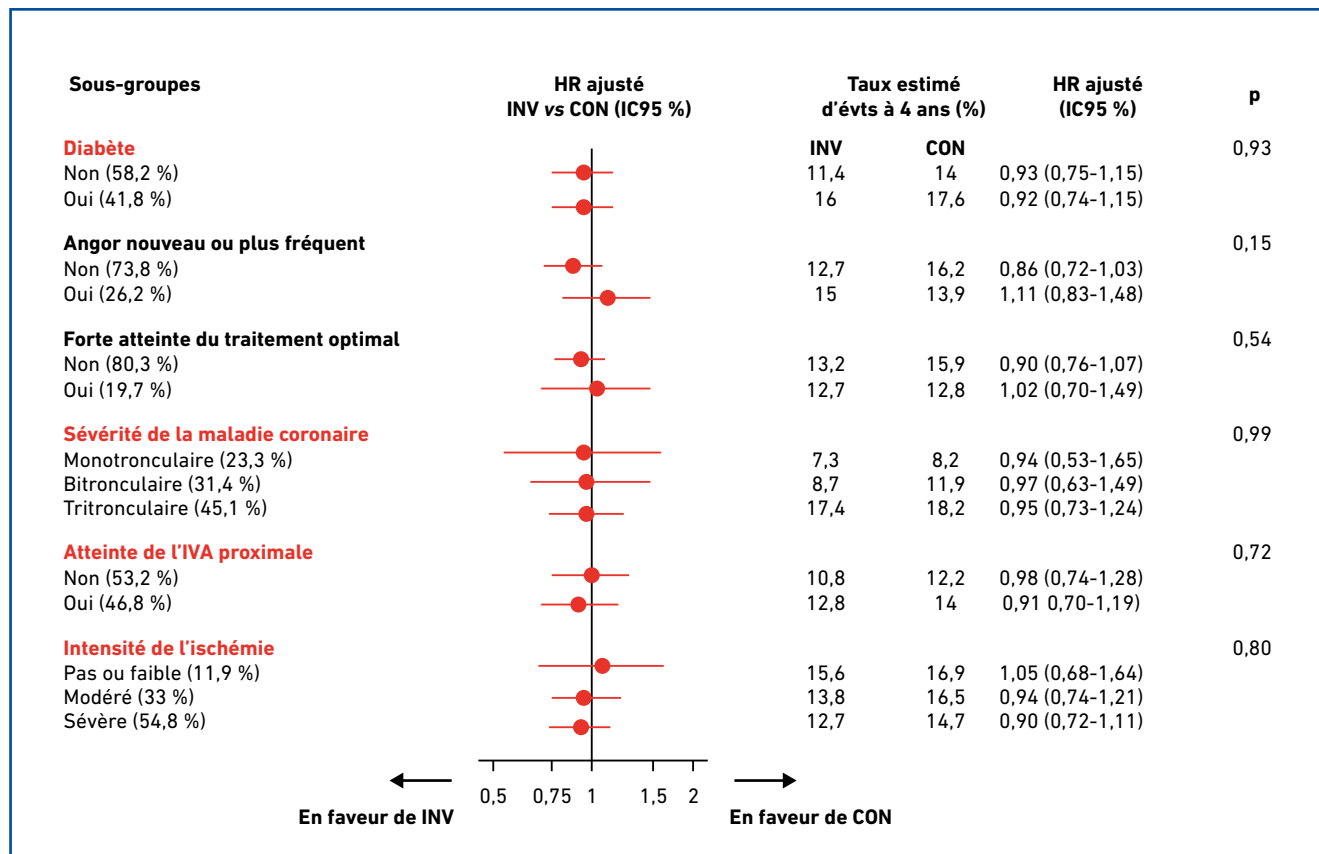


Fig. 2 : Analyse en sous-groupe (critère primaire).

myocardique, l'examen clef de la prise en charge devrait devenir le coroscaner pour affirmer la maladie coronaire. En cas de lésion du tronc commun, une revascularisation est à proposer, et, s'il n'y a pas d'altération de la FEVG, un traitement médical optimal est à proposer en première intention, une coronarographie n'étant à effectuer dans l'objectif d'une revascularisation potentielle qu'en cas d'aggravation de la maladie coronaire, quelle que soit la modalité par laquelle cette aggravation est définie, puisque cela avait été laissé à l'appréciation des investigateurs.

Mais le résultat de l'étude avait une particularité ayant conduit à remettre l'implication évoquée à plus tard : dans le groupe intervention, le taux d'événements du critère primaire a été plus élevé initialement (différence absolue entre les

groupes : 1,9 %) et plus faible entre la deuxième et la quatrième année (différence absolue : 2,2 %). Il a donc été constaté qu'il y a un croisement des courbes d'événements après deux ans de suivi moyen faisant envisager l'apparition d'un bénéfice en faveur de la stratégie invasive à moyen et long terme (fig. 1).

Il devenait donc intéressant, voire capital, de connaître le pronostic des patients à plus long terme car tout indique qu'un suivi moyen de 3,2 ans est insuffisant pour évaluer une stratégie de prise en charge de la maladie coronaire stable. L'enjeu relevé par l'étude ISCHEMIA-Extend, qui a été le suivi prolongé des patients inclus dans l'étude ISCHEMIA, est donc de savoir si le suivi à long terme de cette étude allait confirmer l'impression laissée par ses résultats initiaux, faisant envi-

sager qu'il existe un bénéfice clinique à long terme d'une revascularisation coronaire précoce dans la maladie coronaire stable avec ischémie myocardique documentée.

Méthode de l'étude ISCHEMIA-Extend

L'étude ISCHEMIA-Extend est le suivi observationnel à 5,7 ans des patients inclus dans l'étude ISCHEMIA. Le suivi observationnel total de l'étude est prévu comme devant être de dix ans.

Trois critères principaux ont été évalués : la mortalité totale, la mortalité CV et la mortalité non CV. Ces critères étaient recueillis soit par contact direct du patient, soit par analyse de son dossier médical ou des registres de mortalité.

Les données concernant les événements non fatals non pas été collectées durant le suivi au-delà de 3,2 ans, de même que ne l'ont pas été les traitements pris et la qualité de vie.

Résultats de l'étude ISCHEMIA-Extend

L'étude ISCHEMIA-Extend a concerné 4 540 patients et ses résultats à 5,7 ans de suivi moyen sur les trois critères évalués sont les suivants :

- 557 décès ont été comptabilisés durant les 5,7 ans de l'étude dont 268 pendant la période de suivi. Parmi ces décès, 343 étaient de cause CV, 192 de cause non CV et 22 n'ont pas pu être classifiés ;
- il n'y a pas de différence entre les groupes comparés concernant la mortalité totale (incidence : 12,7 % dans le groupe intervention et 13,4 % dans le groupe contrôle ; HR : 1,00 ; IC95 % : 0,85-1,18). Le résultat concernant la mortalité totale a été homogène dans tous les sous-groupes évalués ;
- il y a une mortalité CV significativement plus faible dans le groupe intervention (incidence : 6,4 % dans le groupe intervention et 8,6 % dans le groupe contrôle ; HR : 0,78 ; IC95 % : 0,63-0,96) ;
- il y a une mortalité non CV significativement plus élevée dans le groupe intervention (incidence : 5,6 % dans le groupe intervention et 4,4 % dans le groupe contrôle ; HR : 1,44 ; IC95 % : 1,08-1,91).

Les analyses complémentaires ont montré que le bénéfice en matière de mortalité CV en faveur de l'intervention précoce provient du groupe ayant des lésions multitrunculaires (HR : 0,68 ; IC95 % : 0,48-0,97) sans effet chez les patients monotrunculaires (HR : 0,97 ; IC95 % : 0,57-1,64).

L'augmentation de la mortalité non CV a aussi été constatée chez les patients pluritrunculaires (HR : 1,52 ; IC 95 % : 0,88-2,63) sans différence entre les groupes chez les patients monotrunculaires (HR : 0,95 ; IC 95 % : 0,53-1,72).

Discussion

À la lecture des enjeux que devait relever la prolongation du suivi de l'étude ISCHEMIA, on comprend la déception et la perplexité qui accompagnent la présentation de ses résultats, ce d'autant plus que l'existence d'un suivi avait été annoncée lors de la présentation des résultats initiaux. Toutefois, les modalités du suivi n'avaient pas été précisées et n'ont été publiées qu'après la présentation des résultats (*Am Heart J*, 2022;228-233). Ainsi, il y a une double déconvenue :

- le suivi n'a porté que sur des événements majeurs telle la mortalité totale. Ceci indique que ce suivi a été simplifié à sa plus modeste expression alors qu'il aurait été pertinent de disposer de très nombreux autres critères tels le risque d'IDM ou d'AVC au fil du temps, les taux de coronarographies et revascularisations dans les deux groupes ;
- il y a une mortalité non CV significativement plus élevée dans le groupe intervention, ce qui n'apparaît pas logique : en quoi, le fait de pratiquer une revascularisation coronaire précoce dans la maladie coronaire stable peut-il expliquer une augmentation du risque de la mortalité non CV à long terme et même, comme on l'a appris lors de la présentation des résultats, dès 3,2 ans ?

Concernant l'augmentation de la mortalité non CV, en effet, elle était déjà présente au terme du suivi initial de 3,2 ans. Dans ce délai, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en matière de mortalité totale (HR ajusté : 1,05 ; IC95 % : 0,83-1,32 ; $p = 0,67$) ou de mortalité CV (HR ajusté : 0,87 ; IC95 % : 0,66-1,15 ; $p = 0,33$) mais il y avait donc déjà une augmentation significative et ample de la mortalité non CV (HR ajusté : 1,63 ; IC95 % : 1,06-2,52 ; $p = 0,03$) et cet excès était le fait d'une augmentation des décès par cancer.

Un article paru en 2022 fournit une quantification de l'excès de mortalité non CV liée à des cancers dans le groupe inter-

vention par rapport au groupe contrôle au terme du suivi moyen de quatre ans : les incidences respectives y sont ainsi de 2 % vs 0,8 % (HR : 2,11 ; IC95 % : 1,23-3,60). Les auteurs de cette analyse intermédiaire indiquent dans leur conclusion que l'augmentation des décès non CV n'a pas d'explication connue.

On retiendra donc qu'il apparaît possible qu'une stratégie de revascularisation précoce réduise la mortalité CV, mais qu'en l'état actuel des données disponibles, il n'est pas permis de conclure qu'elle réduise aussi la mortalité totale. L'excès de mortalité précoce par cancer suggère qu'il y a eu un biais de sélection entre les groupes car on ne peut pas comprendre qu'une revascularisation précoce comportant une coronarographie et une plus forte prescription temporaire d'une double anti-agrégation plaquettaire puisse conduire à un excès de mortalité par cancer et ce, dès 3,2 ans.

La pertinence de l'hypothèse générée au terme du suivi initial de l'étude ISCHEMIA suggérant qu'il pourrait exister un bénéfice à long terme d'une stratégie de revascularisation précoce par rapport à une stratégie de traitement médical exclusif, ne peut donc pas être évaluée, d'une part, du fait des modalités du suivi de l'étude, d'autre part du fait d'une augmentation inexpliquée de la mortalité non CV, et ce, essentiellement par cancer dans un des groupes évalués, élément qui paraît, en l'état actuel des connaissances et données disponibles, être lié au hasard.

En pratique

Tant au terme d'un suivi de 3,2 ans que de 5,7 ans, l'étude ISCHEMIA ne montre pas de différence de pronostic clinique global selon que le mode de prise en charge initial de patients ayant une maladie coronaire stable, des lésions coronaires confirmées et une ischémie myocardique documentée, repose sur une stratégie de revascularisation

Congrès – AHA novembre 2022

ou sur un traitement médicamenteux exclusif avec recours possible en cas d'aggravation clinique à une stratégie de revascularisation.

Tout indique que le suivi prolongé de l'étude ISCHEMIA ne permet pas de départager les deux stratégies de prise en charge comparées car il y a eu une augmentation significative de la mortalité non CV (par cancer et non com-

préhensible), dans un des deux groupes évalués.

La pratique quotidienne des cardiologues ne devrait donc pas être modifiée par les résultats de l'étude ISCHEMIA, comme par ceux de son suivi prolongé. Une conclusion qui sera potentiellement tirée de cette étude et de ce suivi prolongé est qu'une stratégie de revascularisation précoce réduit significativement

la mortalité CV et que, s'il n'y a pas de réduction de la mortalité totale, cela est dû à un biais de l'étude.

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, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.

■ Congrès – AHA novembre 2022

La technique CRISPR-Cas9 appliquée in vivo à une maladie chez l'homme

→ F. DIÉVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

■ Contexte et enjeux

1. La technique CRISPR-Cas9

La technique CRISPR-Cas9 est une technique récente permettant de modifier le génome d'une cellule, qu'elle soit d'origine végétale, animale, ou humaine. Par rapport aux techniques plus anciennes de modification génomique, elle a trois avantages relatifs : elle est plus rapide et plus facile à utiliser et son coût est moindre, ce qui l'a rendue accessible à la plupart des laboratoires. Elle consiste à utiliser un ARN, lui-même couplé à une protéine Cas (Cas9 le plus souvent, mais il existe d'autres protéines Cas) qui va couper l'ADN là où l'ARN s'est fixé. Il suffit donc de produire un ARN dont la séquence est complémentaire de celle de la séquence cible, ce qui se fait assez facilement et à moindre coût. Cette technique permet donc d'exclure un gène de l'ADN ou d'en remplacer un par un autre.

Chez l'homme, cette technique ouvre la voie à une meilleure compréhension du fonctionnement des gènes et doit permettre de développer de nouveaux traitements. En supprimant les séquences d'ADN dysfonctionnelles il serait donc possible, non seulement de soigner plusieurs maladies, mais aussi d'éviter leur transmission aux générations suivantes. Son application à l'agriculture et à l'industrie permet d'entrevoir le développement de végétaux et d'animaux plus robustes et résistants aux maladies.

2. Applications chez l'homme

Il semble donc y avoir un intérêt potentiel majeur à pouvoir utiliser cette technique chez l'homme pour prévenir les conséquences de certaines anomalies génétiques ou pour les traiter. Et ce, surtout pour les maladies monogéniques, tels certains cancers mammaires, la mucoviscidose, l'hémophilie mais pas uniquement, car il semble possible de développer de nouvelles voies d'immunothérapie des cancers, par exemple.

L'utilisation chez l'homme, hors embryon, remonte à 2016, lorsque des équipes chinoises ont utilisé la technique chez des patients atteints de cancer du poumon afin de modifier leurs lymphocytes T, réalisant donc une immunothérapie génétiquement induite. La technique a été appliquée *ex vivo*. Après prélèvement des lymphocytes T, il y a eu une modification par le CRISPR-cas9 du gène nommé *PD-1*, puis une culture de ces lymphocytes pour multiplication *in vitro* et enfin une réinjection de ces lymphocytes. Les premières publications disponibles rendent essentiellement compte de la faisabilité et de la sécurité de la technique.

En juin 2016, le *National Institute of Health* aux États-Unis a approuvé les premiers essais cliniques utilisant le CRISPR-Cas9 dans le traitement du cancer chez l'homme. Et, en 2019, toujours aux États-Unis, l'ADN de lymphocytes T de patients atteints d'un sarcome ou d'un myélome multiple a été modifié grâce à cette technique. En septembre 2016, l'autorité britannique *Human Fertilization and Embryo Authority* (HFEA) a

approuvé son utilisation pour modifier de façon permanente l'ADN d'un embryon humain.

Début 2020, la technique a été utilisée aux États-Unis pour traiter une forme héréditaire de cécité, l'amaurose congénitale de Leber. La méthode a consisté à délivrer une dose du vecteur expérimental, appelé AGN-151587, par injection dans l'œil, afin de délivrer le modificateur d'ADN directement dans les cellules de l'œil affectées par la maladie génétique.

Des premiers essais cliniques ont déjà été rapportés dans la bêta-thalassémie (2021) et la drépanocytose. D'autres essais cliniques sont en cours, notamment en infectiologie contre le VIH afin de conférer aux cellules de l'organisme une résistance au virus, ou encore contre la muco-polysaccharidose, une maladie lysosomale, pour forcer l'expression d'une enzyme déficiente. À chaque fois, les cellules sont modifiées *ex vivo* puis réinjectées au patient.

3. Les problèmes posés

Dans ces applications chez l'homme, cette technique (applicable et donc déjà appliquée chez l'homme) pose plusieurs problèmes.

>>> **Le premier problème** est bien évidemment d'ordre éthique : peut-on modifier le patrimoine génétique d'un être humain ? Et si oui, à quelle période de son existence : dès la phase embryonnaire ? Après la naissance mais avant que les signes d'une maladie soient apparus ? Dès lors qu'ils le sont ?

Congrès – AHA novembre 2022

POINT FORT

- L'utilisation de la technique CRISPR-Cas9 au moyen d'un vecteur permettant son application *in vivo* a été appliquée à l'homme pour modifier le cours évolutif de l'amylose cardiaque.

>>> Le deuxième est d'être certain qu'il n'y aura pas d'effets hors cibles : il ne peut en effet être exclu que la technique entraîne des coupures génétiques hors cible et donc génère des mutations autres que celles désirées dans le génome, avec des conséquences imprévues. De plus, les conséquences à long terme d'une modification du génome des cellules ne sont pas connues.

>>> Enfin, le troisième problème, plus pratique, est de trouver le vecteur permettant une utilisation facilitée de la technique car, dans les cas cités plus haut concernant le cancer, le traitement a été appliqué *ex vivo*, et dans le cas de la maladie oculaire citée, il a été appliqué directement sur l'organe cible. Modifier l'ADN d'une cellule *in vivo* est plus complexe mais a déjà été réalisé chez la souris pour corriger une forme génétique de surdité.

Méthode de l'étude CRISPR-Cas9

L'étude présentée lors des sessions scientifiques de l'*American Heart Association* a évalué si l'utilisation de la technique CRISPR-Cas9 peut influencer le cours évolutif d'une cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine.

La technique a été appliquée à douze hommes, âgés en moyenne de 75 ans, et ayant majoritairement (83 %) le génotype sauvage de la cardiomyopathie à transthyrétine. La moitié était en stade NYHA I à II, l'autre moitié en stade NYHA III.

Il s'agit d'un essai de phase I, sans groupe contrôle.

L'avancée majeure apportée par cette étude est d'avoir utilisé un vecteur devant permettre d'effectuer la modification génétique souhaitée *in vivo*. En effet, le traitement évalué et dénommé NTLA-2001 a été injecté par voie intraveineuse. Il l'a été à différentes doses suivant les patients, afin d'évaluer la plus efficace, et chaque patient n'a reçu qu'une seule injection.

Le critère principal de l'étude était la sécurité d'utilisation du traitement, mais aussi son efficacité par l'analyse d'un critère intermédiaire, les taux plasmatiques de transthyrétine chez les sujets traités.

Des critères secondaires ont aussi été définis : l'efficacité du traitement sur la maladie cardiaque évaluée par des

critères intermédiaires (imagerie cardiaque, biomarqueurs et épreuve d'effort). Il est à noter que les résultats de cette étude n'ont pas encore été publiés mais seulement présentés, sans les critères secondaires.

Résultat de l'étude CRISPR-Cas9

Le traitement a été bien toléré, sans effets indésirables majeurs, cliniques ou biologiques.

Tout indique de plus qu'il a été efficace à modifier l'ADN des patients traités, puisqu'au terme d'un suivi moyen de quatre à six mois après l'injection, il y a eu une preuve indirecte de son action : les dosages de la transthyrétine dans le sérum ont diminué de plus de 90 % chez tous les patients, et ce, dès le 28^e jour (fig. 1).

Discussion

On comprend l'importance que peut avoir cette étude puisqu'elle démontre qu'il est possible d'appliquer *in vivo* la technique CRISPR-Cas9 avec une bonne sécurité et de toute évidence une efficacité réelle. C'est son intérêt principal.

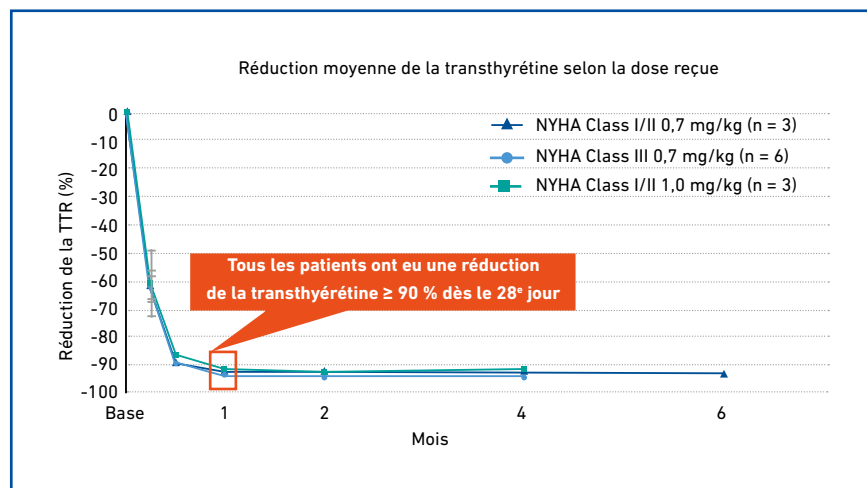


Fig. 1 : Diminution rapide et profonde de la transthyrétine sérique lors des 4 à 6 semaines de suivi chez tous les patients.

L'autre intérêt majeur est de pouvoir envisager un traitement qui pourrait être relativement radical, puisque la modification génétique est *a priori* permanente, d'une maladie au pronostic sévère, l'amylose à transthyrétine.

Les résultats de cette étude, tels qu'ils sont actuellement disponibles suscitent toutefois plusieurs questions : est-ce que la diminution de la transthyrétine plasmatique conduira à une modification du pronostic de l'amylose ? Quelle est la sécurité à long terme de la technique mais aussi de la diminution de la transthyrétine ? Quelle est l'effica-

cité du traitement, notamment chez les patients les plus gravement atteints et dans les formes héréditaires d'amylose à transthyrétine ?

■ En pratique

Cette étude de modification du génome par une technique applicable *in vivo* a des résultats encore très préliminaires. Mais il est clair dorénavant qu'un nouveau champ de travail important vient de s'ouvrir en thérapeutique, dont tout indique qu'il pourrait conduire à des avancées majeures. Sachant par ailleurs

qu'une modification génétique induite a toute probabilité d'être définitive, cette technique laisse entrevoir une possibilité de prévenir ou guérir définitivement certaines maladies, et non uniquement des maladies cardiovasculaires.

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, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.

Jardiance obtient le remboursement dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à FEVG > 40 %

L'alliance Boehringer Ingelheim et Lilly apporte une option thérapeutique, avec la mise à disposition de Jardiance (empagliflozine), pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) > 40 %. Jardiance avait obtenu une autorisation d'accès précoce dans cette indication en juin 2022.

L'empagliflozine est un inhibiteur compétitif sélectif et réversible du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2).

L'essai EMPEROR-Preserved a inclus 5 988 patients présentant une insuffisance cardiaque (IC). Parmi ceux-ci, 4 005 avaient une FEVG de plus de 50 % et 1 983 avaient une FEVG comprise entre 40 et 50 %. Les participants inclus dans l'essai ont été randomisés pour recevoir l'empagliflozine 10 mg ou un placebo une fois par jour. Les données de sécurité globales étaient cohérentes avec les précédentes observations, confirmant le profil de sécurité bien établi de l'empagliflozine.

Les résultats complets ont démontré que l'empagliflozine était associée à une **diminution de 21 %** en termes de réduction du risque du critère composite principal de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Le bénéfice était indépendant de la fraction d'éjection ou du statut diabétique. Les analyses du critère secondaire clé de l'essai ont montré que l'empagliflozine diminuait de 27 % le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (première survenue et récidive) et ralentissait significativement le déclin de la fonction rénale.

Dans les études EMPEROR (qui ont inclus des patients avec IC à FEVG réduite ou préservée et traités par empagliflozine 10 mg ou placebo), l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré était l'hypovolémie. Le profil de sécurité général de l'empagliflozine était globalement homogène dans les différentes indications étudiées.

J.N.

D'après une communication de l'alliance Boehringer Ingelheim et Lilly

■ Congrès – AHA novembre 2022

Étude OCEAN (a) Dose : la Lp (a) sera-t-elle une nouvelle cible lipidique en thérapeutique ?

→ F. DIÉVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

■ Contexte et enjeux

1. La Lp(a)

En 2023, la cible principale de la prévention du risque cardiovasculaire (CV) par une action passant par les paramètres lipidiques est le LDL-cholestérol. Mais la Lp(a) a le potentiel pour devenir une autre cible lipidique thérapeutique.

La Lp(a) a été identifiée comme étant une fraction du LDL en 1963 et il a été démontré que sa concentration plasmatique est génétiquement déterminée. Il a ensuite été constaté qu'il existe une corrélation entre ses taux plasmatiques et le risque de maladie coronaire. Des études en randomisation mendélienne ont ensuite indiqué que la Lp(a) serait un facteur causal de l'athérome, de sa progression, mais aussi de la survenue de calcifications de la valve aortique et donc du rétrécissement valvulaire aortique.

Si ce marqueur de risque n'a, jusqu'à présent, pas été pris en compte comme cible thérapeutique, c'est qu'il n'y avait pas de traitement permettant de le diminuer significativement. Les statines et l'ézétimibe ne modifient pas les taux de Lp(a) et les anti-PCSK9 les diminuent modérément (autour de 30 %). L'analyse des études ayant évalué des anti-PCSK9 suggère qu'à réduction identique de LDL, les

patients qui ont aussi eu une réduction de la Lp(a) ont obtenu un bénéfice plus ample du traitement par anti-PCSK9, ce qui indique qu'il pourrait y avoir un intérêt clinique à diminuer la Lp(a) en sus de diminuer le LDL.

Dans les recommandations de pratique, la Lp(a) est actuellement considérée comme un appoint à la quantification du risque CV des patients chez lesquels un événement coronaire survient dans le jeune âge ou chez lesquels les valeurs des paramètres lipidiques usuels expliquent mal la survenue d'un événement coronaire. Le dosage de la Lp(a) peut aussi permettre de comprendre pourquoi chez certains patients la baisse du LDL est nettement inférieure à celle attendue sous statine.

2. L'olpasiran

L'olpasiran, comme l'indique son suffixe dérivé de "*short interfering RNAs*" (siRNAs) est une petite molécule agissant en interférant sur l'ARN. Elle a été créée pour agir spécifiquement sur le gène de la Lp(a) afin de ne plus permettre l'assemblage de la Lp(a) dans l'hépatocyte.

Elle doit être utilisée en injection sous-cutanée et les données animales ont montré qu'elle peut réduire de façon prolongée et de plus de 80 % les taux circulants de Lp(a). Dans les études de phase I chez des hommes ayant une élévation notable de Lp(a), la tolérance a été bonne et il a pu être observée une réduction de plus de 90 % des taux de Lp(a) pendant trois à six mois.

L'étude OCEAN (a) Dose est une étude de phase II conduite dans l'objectif d'évaluer les rapports effets biologiques-risques de diverses modalités d'utilisation de l'olpasiran (doses et périodicité d'injection), afin d'envisager la conduite d'un essai de phase III.

■ Méthode de l'étude OCEAN (a) Dose

L'étude OCEAN (a)-Dose a donc été un essai thérapeutique contrôlé de phase 2, conduit en double aveugle contre placebo afin d'évaluer, les effets de l'olpasiran, en injection sous-cutanée à diverses doses et délais d'administration : 10 mg toutes les 12 semaines, 75 mg toutes les 12 semaines, 225 mg toutes les 12 semaines et 225 mg toutes les 24 semaines.

Les patients inclus devaient être en prévention CV secondaire et avoir une concentration plasmatique de Lp(a) supérieure à 150 nmol/L.

Le critère d'efficacité était constitué par les taux plasmatiques de Lp(a) et la sécurité d'emploi du traitement était évaluée en parallèle.

■ Résultats de l'étude OCEAN (a) Dose

En moyenne et à l'inclusion, les 281 patients de l'étude étaient âgés de 61,9 ans, avaient une concentration plasmatique de Lp(a) de 260,3 nmol/L (soit

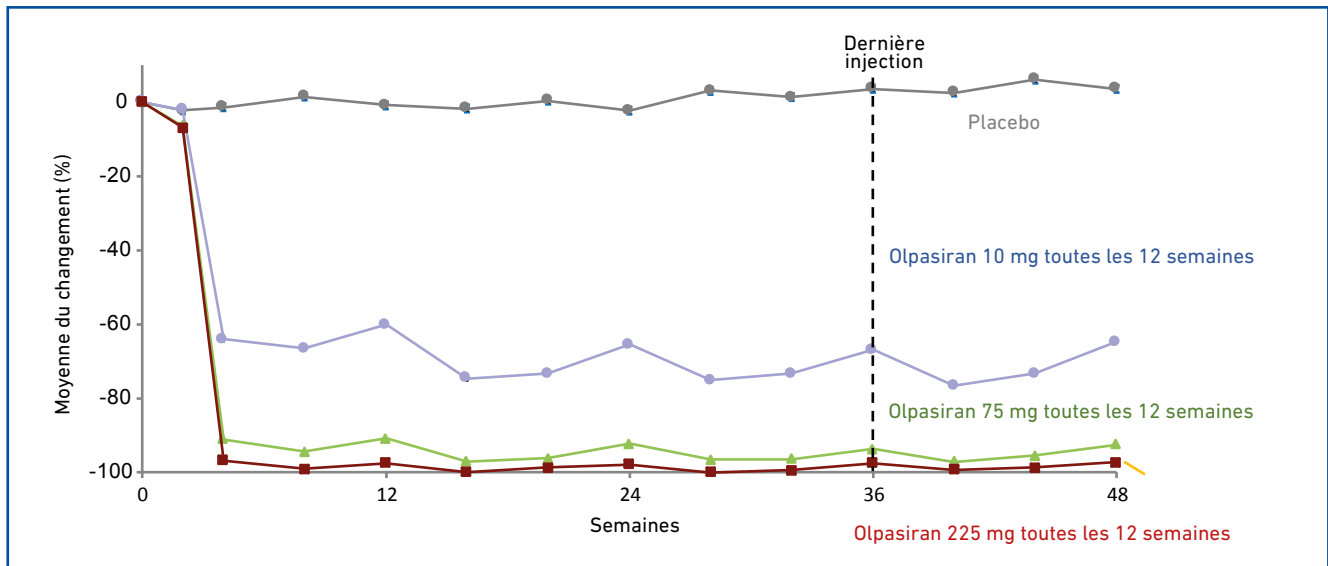


Fig. 1 : Étude OCEAN (a) DOSE. Évolution des taux plasmatiques de Lp(a).

104 mg/dL), un LDL-cholestérol à 0,67 g/L, 88 % recevaient une statine, 52 % de l'ézétimibe et 23 % un anti-PCSK9.

Au terme du suivi prévu de 36 semaines, la concentration plasmatique de Lp(a) a augmenté de 3,6 % dans le groupe placebo et a diminué significativement dans tous les groupes ayant reçu l'olpasiran, de façon dose-dépendante, avec par rapport à l'évolution sous placebo, une diminution de 70,5 % sous 10 mg, de 97,4 % sous 75 mg et de 101,1 % sous 225 mg toutes les 12 semaines et de 100,5 % sous 225 mg toutes les 24 semaines ($p < 0,001$ pour toutes les comparaisons au placebo).

Les taux de patients ayant atteint une concentration plasmatique de Lp(a) inférieure à 125 nmol/L ont été de 66,7 % sous 10 mg toutes les 12 semaines, de 100 % sous 75 et 225 mg toutes les 12 semaines et de 98,1 % sous 225 mg toutes les 24 semaines.

En parallèle, le LDL-c a diminué de plus de 20 % sous olpasiran par rapport au placebo et l'apoB de plus de 15 %.

Les taux d'événements indésirables ont été similaires dans tous les groupes avec

quelques réactions au site d'injection et des réactions d'hypersensibilité plus fréquentes sous olpasiran mais de gravité légère.

■ Discussion

L'étude OCEAN (a) Dose démontre donc qu'il est possible de réduire considérablement et avec une bonne tolérance, les taux plasmatiques de Lp(a) par une molécule interférant avec l'ARN. Elle ouvre la voie à un essai clinique de phase III permettant de savoir si la diminution de la Lp(a) apporte un bénéfice clinique.

Cette étude de phase III a déjà été mise en route : dénommée OCEAN (a) Outcomes, il est prévu qu'elle puisse inclure 6 000 patients ayant une maladie coronaire et un taux plasmatique de Lp(a) au moins égal à 200 nmol/L.

Une autre étude de phase III avec un autre traitement permettant de réduire la Lp(a) est en cours : l'étude Lp(a) HORIZON. Elle évalue le pelacarsen (Ionis Pharmaceuticals-Novartis) en injection sous-cutanée à 80 mg une fois par mois. Le pelacarsen est une molécule antisens, c'est-à-dire un brin d'ADN synthétique

destiné à interagir avec un ARNm pour inhiber la synthèse de la protéine correspondante. La phase de recrutement des 8 324 patients est terminée et les résultats de l'étude devraient être disponibles en 2025. Ses principaux critères d'inclusion sont un taux plasmatique de Lp(a) supérieur ou égal à 70 mg/dL, un infarctus du myocarde ou un AVC ischémique survenu il y a de plus de trois mois et moins de dix ans ou une artériopathie périphérique symptomatique. Le critère principal est constitué des décès CV, IDM non fatals, AVC non fatals et des revascularisations coronaires en urgence.

Enfin, une troisième molécule a passé la phase I de développement, le SLN360 (*Silence Therapeutics*). Elle permet de réduire de 98 % les taux plasmatiques de Lp(a) à la dose la plus élevée évaluée.

Comme on le comprend, la Lp(a) est devenue l'objet d'une recherche thérapeutique intense mais encore en phase très préliminaire puisque les seules données valides dans le domaine sont qu'il existe des traitements bien tolérés et capables de la diminuer fortement. On comprend aussi que la recherche pharmacologique la plus récente cible de plus

■ Congrès – AHA novembre 2022

en plus l'ADN afin de modifier l'expression des gènes.

Il reste donc principalement à savoir si la diminution de la Lp(a) diminue le risque CV. Devant les nombreuses déconvenues enregistrées dans la prise en charge des paramètres lipidiques, on peut envisager que les essais thérapeutiques de phase III en cours reposent sur une logique simple dite "du tout ou rien", "ou cela marche, ou cela ne marche pas". Mais, si "cela marche" plusieurs questions resteront à résoudre :

– est-ce que la diminution de la Lp(a) apporte aussi un bénéfice clinique en prévention CV primaire, les études de phase III en cours n'incluant que des patients en prévention CV secondaire ?
– si un bénéfice existe, à quelle diminution de Lp(a) faut-il avoir recours

pour avoir un effet clinique optimal ? En d'autres termes, est-il besoin de disposer de traitements permettant de diminuer de 100 % la Lp(a) et cela est-il sans risque ?

– compte tenu des données de physiopathologie reliant la Lp(a) à la maladie athéromateuse, est-ce que la présence ou non de marqueurs de l'inflammation peut influencer l'effet clinique d'une diminution de la Lp(a) ?

– est-ce que la méthode par laquelle la Lp(a) est diminuée influence l'effet clinique potentiel ?

■ En pratique

Au moins deux traitements agissant sur l'ADN permettent dorénavant de diminuer nettement les taux plasmatiques de Lp(a). Ils sont d'ores et déjà en évaluation

dans des essais thérapeutiques contrôlés de phase III afin de juger si cet effet biologique procure un bénéfice clinique en matière de prévention CV.

Actuellement, la Lp(a) est à considérer uniquement comme un marqueur de risque CV, à n'utiliser que dans certaines situations cliniques. Son dosage n'est pas pris en charge par la solidarité nationale.

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, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.

Jardiance® 10 mg (empagliflozine)

EXTENSION
D'INDICATION

**JARDIANCE® est indiqué chez les adultes pour le traitement
de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique¹**



Conditions de prescription et de délivrance :

Liste I.

Insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec FEVG réduite ($\leq 40\%$) :

Remboursé Séc. Soc. à 65 % et agréé Collect. en traitement de recours, en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite (FEVG $\leq 40\%$) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement.

Insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec FEVG $> 40\%$:

Remboursé Séc. Soc. à 65 % et agréé Collect.

JARDIANCE® doit être associé au traitement de fond standard dans l'insuffisance cardiaque.

Place dans la stratégie thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite (FEVG $\leq 40\%$)² :

JARDIANCE® est un traitement de recours en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement.

L'optimisation du traitement préalable à la prescription de JARDIANCE® implique d'avoir utilisé les médicaments selon la stratégie recommandée et à la dose maximale tolérée, dont ENTRESTO® (sacubitril/valsartan) en éventuel remplacement d'un IEC ou ARA II, si leur association est compatible avec le profil clinique du patient.

En l'absence de comparaison à FORXIGA®, du fait d'un développement concomitant, JARDIANCE® ne peut être positionné par rapport à cette spécialité.

Place dans la stratégie thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec FEVG $> 40\%$ ³ :

JARDIANCE® est un traitement de première intention.

Concernant les signaux de tolérance de type acidocétose, infections génitales, amputation, gangrène de Fournier qui ont été observés avec les gliflozines (dont l'empagliflozine) dans le traitement du diabète de type 2, il est rappelé que l'instauration d'un traitement par JARDIANCE® nécessite un examen approfondi du patient afin de s'assurer qu'il ne présente pas de surrisque de survenue de ces événements et une information complète et précise du patient sur les symptômes liés à chacun de ces événements en particulier chez les patients insuffisants cardiaques avec un diabète de type 2.



1. Résumé des Caractéristiques du Produit JARDIANCE®.
2. Avis de la Commission de la Transparence de JARDIANCE® du 5 janvier 2022.
3. Avis de la Commission de la Transparence de JARDIANCE® du 1^{er} juin 2022.
Pour une information complète, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publiques du médicament en flashant ce QR Code <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



Boehringer
Ingelheim

Lilly