

réalités

n° 389

CARDIOLOGIQUES

NUMÉRO THÉMATIQUE

Congrès de l'American Heart Association

F. DIÉVART



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

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

DIRECTEUR DE LA RÉDACTION

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est éditée par Performances Médicales
65, rue d'Aguesseau,
92100 Boulogne-Billancourt
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Oudry

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 2024



NUMÉRO THÉMATIQUE

Congrès de l'American Heart Association

F. Diévert

- 3** L'AHA 2023 : les voies de la pratique et celles du futur
 - 5** L'étude SELECT, une avancée majeure mais de portée encore limitée
 - 11** L'étude ORFAN : demain le coroscanner comme examen de base en cardiologie ?
 - 15** L'étude ORBITA-2 : l'angor comme objet scientifique
 - 19** L'étude ARTESIA : le problème de l'anticoagulation de la fibrillation atriale infraclinique
 - 23** L'étude DAPA-MI : doit-on prescrire une gliflozine dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus ?
 - 27** Les voies du futur ?
- Un bulletin d'abonnement est en page 26.
Un erratum est publié en page 10.
Image de couverture :
©Gang Liu@shutterstock.com

Congrès de l'American Heart Association

Éditorial

L'AHA 2023 : les voies de la pratique et celles du futur



F. DIÉVERT
Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

Les sessions scientifiques de l'American Heart Association de 2023 se sont tenues du 16 au 18 novembre à Philadelphie. Elles confirment les avancées constantes de la cardiologie avec plusieurs innovations et notamment l'entrée en force de l'utilisation de l'intelligence artificielle dans de nombreux domaines.

Parmi les faits marquants de ce congrès, nous avons sélectionné sur cinq études de portée pratique immédiate ou à court terme et sur trois autres esquissant les innovations en cours.

■ Pour aujourd'hui

>>> **L'étude SELECT** a été organisée comme le moment fort du congrès : présentation en séance d'ouverture accompagnée de deux commentaires et d'une table ronde. Elle semble en effet consacrer le bénéfice qu'il y aurait sur le plan cardiovasculaire à diminuer l'obésité, ce qui pourrait être une première étape d'importance dans la prise en charge de ce marqueur de risque puissant. En fait, les résultats de cette étude peuvent faire l'objet de plusieurs analyses différentes dont plusieurs ne valident pas l'hypothèse du bienfait du traitement spécifique de l'obésité. Les plus fiables des conclusions actuelles semblent être au nombre de deux :

- une molécule initialement développée pour le traitement du diabète, le sémaglutide, lors d'une utilisation à dose élevée telle que proposée dans l'obésité, apporte un bénéfice clinique d'ordre cardiovasculaire (CV) chez les patients non diabétiques et dès l'existence d'un surpoids (critère d'inclusion dans l'étude : IMC au moins égal à 27) ;
- nous disposons d'une nouvelle voie thérapeutique pour améliorer le pronostic CV des patients en prévention CV secondaire ayant un poids excessif.

>>> **L'étude ORFAN** consacre deux concepts : l'apport de l'utilisation de l'intelligence artificielle à la prédiction du risque CV à partir de l'analyse de plusieurs dizaines de milliers de coroscanners et l'apport de l'évaluation de l'inflammation de la paroi des artères coronaires. Pour résumer l'intérêt majeur de cette étude, la technique permet de corrélérer le risque d'infarctus du myocarde au degré d'inflammation des artères coronaires chez des patients n'ayant ni plaque d'athérome coronaire, ni calcifications coronaires, et ce de façon indépendante de tous les autres marqueurs de risque.

>>> **L'étude ORBITA 2** est consacrée à un symptôme propre à la cardiologie : l'angor. Elle avait pour objectif d'évaluer si l'angioplastie coronaire permet de diminuer les

Congrès de l'American Heart Association

symptômes et utilise une méthode de qualité pour fournir des résultats enfin fiables sur le sujet. Elle ouvre la voie à de nouvelles recherches passionnantes sur ce qui fait le quotidien de la pratique cardiologique : les douleurs thoraciques.

>>> **L'étude ARTESIA** pose plus de questions qu'elle n'en résout en montrant que lors de la détection d'une fibrillation atriale infraclinique (FAIC), c'est-à-dire asymptomatique et enregistrée par un dispositif implantable, un traitement anticoagulant réduit effectivement le risque d'AVC mais augmente nettement le risque d'hémorragies majeures, sans bénéfice clinique net. Qu'est ce qui explique dans cette situation clinique ce rapport bénéfice/risque neutre du traitement anticoagulant chez des patients ayant pourtant un score de risque embolique CHA2DS2-VASc proche de 4 ?

>>> **L'étude DAPA-MI** n'a pas montré de bénéfice sur les événements cliniques majeurs de la prescription précoce d'une gliflozine dans la prise en charge d'un syndrome coronaire aigu (SCA) chez des patients non diabétiques. Elle ne remet pas en cause la prescription de cette classe thérapeutique chez les patients ayant une maladie coronaire et soit un diabète de type 2, soit une insuffisance cardiaque, soit une maladie rénale chronique, mais indique juste qu'elle n'a pas d'utilité majeure en phase précoce de SCA en dehors des trois situations cliniques associées citées.

Et pour demain ?

Parmi les nombreuses voies innovantes explorées, trois ont été choisies.

>>> Celle du développement d'un **anti-PCSK9 dont l'action est effective sur le LDL par une injection tous les 3 mois**. Ce traitement, un anticorps humanisé, a peu de probabilité d'aboutir à une commercialisation car il va entrer en concurrence avec d'autres traitements efficaces en une injection tous les 6 mois comme l'inclisiran par exemple, mais il pourrait constituer pour certains pays une solution peu onéreuse et alternative.

>>> Celle de la **modification par la technique CRISPR-Cas9 du gène de PCSK9 chez l'homme** afin d'aboutir à une baisse définitive du LDL-cholestérol. La première expérience chez l'homme vient donc d'être rapportée et montre que la technique permet une diminution du LDL pendant les 6 premiers mois de suivi qu'a duré l'étude avec une seule injection initiale, sans signal indiquant une remontée potentielle du LDL-cholestérol.

Enfin, encore **l'intelligence artificielle**, cette fois pour analyser quotidiennement la voix de patients ayant une insuffisance cardiaque et **pour prédire le risque de décompensation à court ou moyen terme** : pari en voie d'être gagné, comme vous pourrez le lire dans l'article spécifique.

Bonne lecture

Congrès de l'American Heart Association

L'étude SELECT, une avancée majeure mais de portée encore limitée

→ F. DIÉVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

Les éléments essentiels

L'étude SELECT a démontré qu'un traitement par sémaglutide, un agoniste des récepteurs au glucagon-like peptide-1 (ar-GLP1), réduit le risque d'événements cardiovasculaires (CV) majeurs chez des patients en prévention CV secondaire ayant un indice de masse corporelle (IMC) au moins égal à 27 (donc en surcharge pondérale ou en obésité) mais sans diabète de type 2 (DT2). Ce traitement réduit par ailleurs le poids des patients traités, en moyenne de 8,5 %.

Les résultats de cette étude font avancer le raisonnement médical et thérapeutique sur plusieurs points, en démontrant :

– que **le bénéfice clinique d'un ar-GLP1 est indépendant de l'existence d'un diabète**, et conforte ainsi la notion que ce bénéfice est probablement indépendant de la diminution de la glycémie. Or, cette classe thérapeutique a été initialement développée pour le traitement du diabète dans un objectif d'abaissement de la glycémie qui serait garant de son effet clinique;

– qu'il existe **une nouvelle possibilité d'améliorer le pronostic de patients en prévention CV secondaire** au-delà de la diminution du LDL ou de la pression artérielle ou de l'utilisation d'un anti-agrégant plaquettaire, et ce, par un traitement dont on ne connaît pas encore parfaitement le mécanisme de l'effet bénéfique;

– qu'un traitement qui, entre autres, permet de diminuer le poids apporte un

bénéfice clinique CV chez des patients sans diabète mais **ne démontrent pas que c'est la diminution du poids qui est à l'origine du bénéfice clinique**.

Ils soulèvent donc **plusieurs questions** :
– quel est le mécanisme de l'action CV bénéfique des ar-GLP1 ? Ce bénéfice est-il un effet classe ?

– cette étude est-elle à considérer comme une étude de prévention CV secondaire faisant poser l'indication d'un traitement par du sémaglutide dès lors que l'IMC est au moins égal à 27 kg/m² en prévention CV secondaire ? Ou est-elle à considérer comme une étude de sécurité d'un traitement diminuant le poids, qui justifie alors d'une prise en charge par la solidarité nationale pour le traitement de l'obésité ? Et dans ce cas, à partir de quelle valeur d'IMC ? Et, dans ce cas, quelle est sa place par rapport à la chirurgie bariatrique chez les grands obèses ?

– quelle est la part qui revient à la réduction pondérale dans l'effet clinique obtenu : en d'autres termes, existe-t-il un bénéfice clinique, notamment CV, à diminuer le poids de patients en excès pondéral ?

L'obésité

1. Classification OMS et données épidémiologiques

L'OMS a proposé de classer les patients en différentes catégories selon leur poids défini par l'IMC qui est calculé comme suit : poids en kg/taille en m². Elle a ainsi défini le surpoids comme un IMC compris entre 25 et 29,9 kg/m², et différentes formes d'obésité à partir de 30 (**tableau I**). Les études épidémiologiques majeures ont montré une corrélation entre l'IMC et le risque de décès, notamment CV, mais aussi par de nombreuses causes (**fig. 1**) [1]. Il existe une zone de moindre risque, "de poids idéal", correspondant à un IMC compris entre 18 et 25. Le risque augmente linéairement en dessous et au-dessus de cette zone.

2. Physiopathologie

L'obésité est une maladie chronique évoluant en plusieurs phases :

– **la constitution**, pour laquelle il est admis qu'elle résulte d'un déséquilibre

IMC (kg/m ²)	Classification de l'OMS	% adultes
< 16,5	Dénutrition	2,5%
16,5 - 18,5	Maigreur	
18,5 - 24,9	Poids normal	48,2%
25 - 29,9	Surpoids	30,3%
30 - 34,9	Obésité modérée (Classe I)	11,9 %
35 - 39,9	Obésité sévère (Classe II)	3,1%
> 40	Obésité massive* (Classe III)	2%

Tableau I : Répartition des IMC au niveau mondial (d'après les données OMS).

Congrès de l'American Heart Association

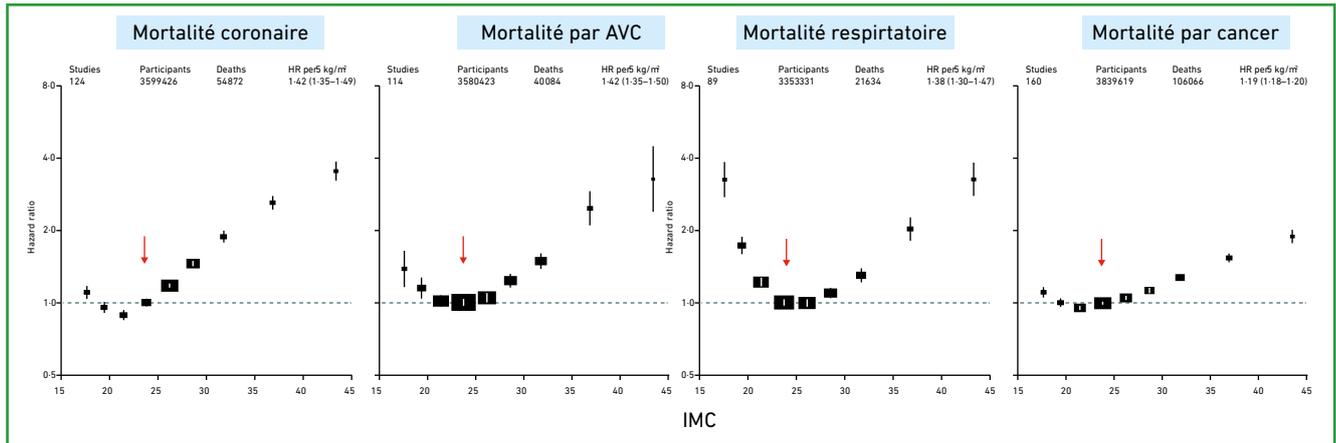


Fig. 1 : Corrélation entre les principales causes de décès et l'IMC [1].

énergétique avec des apports énergétiques supérieurs aux dépenses ;

– **le maintien** de l'excès de poids, avec un nouvel équilibre énergétique et des modifications des capacités de stockage ;

– **l'aggravation** avec apparition de comorbidités. Cette phase est souvent caractérisée par des fluctuations pondérales en lien avec des tentatives de perte de poids souvent suivies de reprise pondérale. C'est lors de cette phase qu'a lieu la chronicisation du processus d'inflation adipeuse et le développement d'une résistance à l'amaigrissement (obésité "réfractaire"), délétère sur le plan somatique et psychologique.

Il est admis que chacune de ces phases correspond à des modalités physiopathologiques et cliniques différentes qui pourraient donc justifier des approches thérapeutiques différentes.

L'obésité est une maladie complexe et multifactorielle. Si certaines de ses complications sont purement d'origine mécanique, liées aux surpoids, comme par exemple la gonarthrose, il n'a pas encore été déterminé si d'autres complications sont directement induites par l'état obèse ou par des facteurs communs à leur développement et à celui de l'obésité, comme l'insulino-résistance ou le manque d'exercice physique par exemple.

Parmi les facteurs en cause dans le développement de l'obésité, il est noté :

- des facteurs environnementaux tels l'alimentation, dans sa quantité et sa qualité, et le manque d'activité physique ;
- des facteurs génétiques, multiples et prédisposants plutôt que causaux, sauf dans certains cas associés à une obésité massive précoce ;
- des facteurs épigénétiques, notamment l'alimentation de la mère pendant la grossesse ;
- des facteurs psychologiques influençant notamment l'alimentation et l'activité physique ;
- des facteurs hormonaux avec des anomalies de sécrétion ou de signalisation des hormones du tube digestif (comme le GLP-1, la ghréline...), du pancréas (l'insuline...) ou du tissu adipeux (la leptine...);
- des facteurs métaboliques, comme l'inflammation, les sécrétions du tissu adipeux modifié... ;
- des facteurs toxiques : perturbateurs endocriniens, polluants ;
- des facteurs microbiens (microbiote) ;
- des facteurs socio-économiques.

Les cibles thérapeutiques peuvent donc être multiples avec plusieurs enjeux : obtenir une perte de poids, faire en sorte qu'elle soit durable, et diminuer les complications qui lui sont associées.

Jusqu'à présent, en dehors des médecins spécialistes en obésité et en nutrition,

peu de médecins paraissent motivés par la prise en charge spécifique de l'obésité, probablement du fait des échecs d'obtention d'une perte durable de poids (hors chirurgie bariatrique) et de l'absence de preuve d'une corrélation entre la diminution du poids et l'amélioration du pronostic, notamment cardiovasculaire.

3. Les échecs de la prise en charge de l'obésité

Il existe plusieurs traitements pharmacologiques permettant de diminuer le poids chez les patients en excès pondéral ou en obésité et certains sont agréés aux États-Unis, comme l'orlistat, la lorcaserine, l'association naltrexone-bupropion, l'association phentermine-topiramate et divers ar-GLP1 comme le liraglutide, le dulaglutide ou le sémaglutide. Certains traitements n'ont pas abouti à une commercialisation (comme le rimonabant) et d'autres ont dû être retirés du marché du fait d'effets indésirables majeurs (comme l'isoméride). Il y a aussi des approches non pharmacologiques : modifications hygiéno-diététiques et chirurgie bariatrique.

Plusieurs de ces approches ont été évaluées dans des essais thérapeutiques. En 2016, une méta-analyse de 28 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 29 018 patients dont le poids était de 100,5 kg en moyenne et l'IMC à 36,1 kg/m² concluait qu'à 1 an, tous les médica-

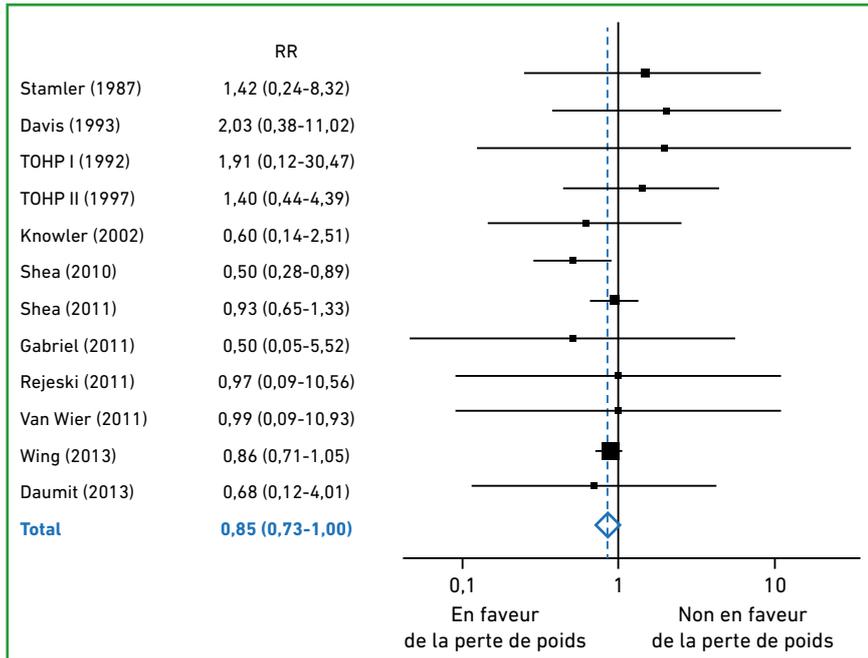


Fig. 2 : Méta-analyse des essais thérapeutiques ayant évalué des stratégies de perte de poids : résultats sur la mortalité totale [3].

ments évalués avaient permis une perte de poids significative par rapport au placebo : -8,8 kg (-10,20 à -7,42 kg) sous phentermine-topiramate ; -5,3 kg sous liraglutide (-6,06 à -4,52 kg) ; -5 kg (-5,94 à -3,96 kg) sous naltrexone-bupropion, -3,2 kg (-3,97 à -2,46 kg) sous lorcaserine, et -2,6 kg (-3,04 à -2,16 kg) sous orlistat [2]. La perte de poids est donc modique alors que ces traitements ont une action suspensive justifiant d’être pris en permanence.

Les effets secondaires ne sont pas rares, même s’ils ne sont pas majeurs. Par rapport au placebo, le liraglutide (OR = 2,95 ; 2,11-4,23) et l’association naltrexone-bupropion (OR = 2,64 ; 2,10-3,35) étaient associés aux probabilités les plus élevées d’effets secondaires entraînant l’arrêt du traitement, et globalement, les taux d’arrêt de traitement étaient élevés dans toutes les études (30 à 45 %).

Concernant l’effet sur le pronostic des interventions faisant perdre du poids, pronostic évalué en matière de mortalité totale ou d’événements CV majeurs,

les essais thérapeutiques contrôlés ont eu des résultats décevants. Les résultats les plus critiques ont été ceux de l’étude LOOK AHEAD dans laquelle une intervention hygiéno-diététique (alimentation adaptée et activité physique régulière) efficace à faire maigrir des patients diabétiques ne diminue pas le risque d’événements CV majeurs par rapport à une prise en charge usuelle, avec un suivi moyen de 10 ans.

Il a fallu des méta-analyses pour envisager que la perte de poids puisse être cliniquement bénéfique. Une première méta-analyse publiée en 2015 a pris en compte les données de 15 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 17 186 patients suivis en moyenne 27 mois. Dans les groupes traités par rapport aux groupes contrôle, la perte de poids a été en moyenne de 5,5 kg et il y a eu une réduction à la limite de la significativité et de 15 % en valeur relative de la mortalité totale (RR = 0,85 ; IC95 % : 0,73-1,00) (fig. 2).

En 2017, une autre méta-analyse a été plus contributive (fig. 3) [4]. Elle a colligé les données de 30 206 patients inclus dans 54 essais thérapeutiques contrôlés. Elle a démontré que la perte de poids est associée à une réduction significative de la mortalité totale (RR : 0,82 ; IC95 % : 0,71-0,95), mais toutefois sans réduction significative de la mortalité CV (RR : 0,93 ; IC-05 % : 0,67-1,31) ou de la mortalité par cancer (RR : 0,58 ; IC95 % : 0,30-1,11).

Ainsi, il semble y avoir une corrélation entre la perte de poids et la diminution de la mortalité totale sans que celle-ci ne soit expliquée par une diminution de la mortalité CV ou par cancer. Des données complémentaires indiquent, par ailleurs, que le bénéfice clinique serait proportionnel à la perte de poids obtenue et qu’il faut un minimum de 5 % de

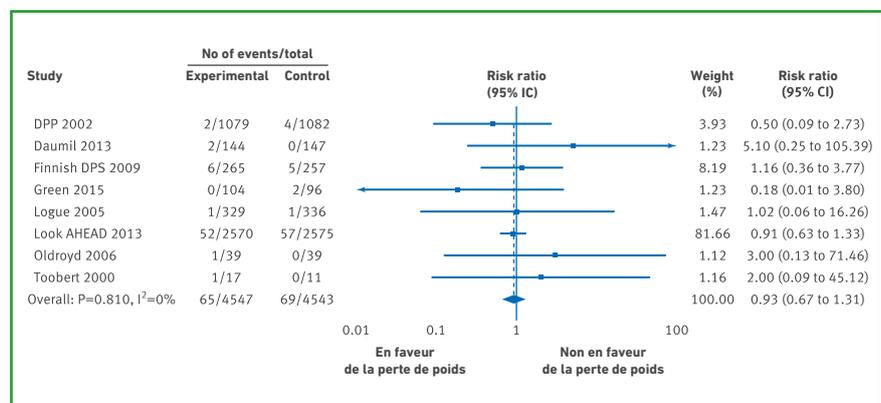


Fig. 3 : Méta-analyse d’essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué les effets cliniques d’une perte de poids : résultats sur la mortalité CV [4].

Congrès de l’American Heart Association

perte de poids pour espérer un bénéfice clinique, mais ces données ont encore un faible niveau de preuve.

Les ar-GLP1

Les ar-GLP1 sont des molécules développées pour le traitement du diabète de type 2. La première molécule autorisée dans cette indication a été l’exénatide, approuvée par la FDA en 2005. Cette classe est relativement hétérogène et les molécules se distinguent par leur durée d’action : elles sont quasiment toutes à administrer par injection sous-cutanée, certaines 2 fois par jour, d’autres 1 fois par jour et d’autres 1 fois par semaine. Il existe aussi une forme active par voie orale. On peut distinguer deux groupes, les “xénatides” (lixisénatide et exénatide) et les “glutides” (liraglutide, sémaglutide, dulaglutide, albiglutide). Les effets indésirables principaux sont des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, ballonnements abdominaux), surtout en début de traitement puis s’atténuant. Ils peuvent être diminués en débutant le traitement à faible dose puis en l’augmentant progressivement (titration), mais sont à l’origine d’un arrêt précoce chez 5 à 10 % des patients.

Ces traitements entraînant à la fois une diminution importante de l’HbA1c (entre 1 et 1,5 %) et une diminution du poids de 5 à 10 %.

La plupart ont été évalués dans des essais thérapeutiques contre placebo afin d’évaluer leur sécurité CV (fig. 4), conformément à la réglementation instituée par la FDA en décembre 2008. Dans ces essais, conduits chez des patients ayant un diabète de type 2 (DT2) et étant soit en prévention CV secondaire, soit à risque CV élevé, il est apparu que les dérivés xénatides n’avaient pas d’effets CV indésirables mais n’apportaient pas de bénéfices cliniques (études ELIXA et EXCEL). En revanche, les résultats des méta-analyses sur les dérivés des glutides montrent une diminution de la

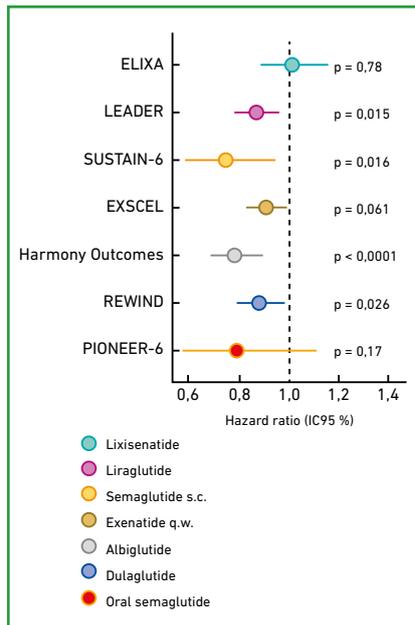


Fig. 4: Résultats sur le critère “événements CV majeurs” des essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué des ar-GLP1 chez des patients ayant un diabète de type 2 et à risque CV élevé.

mortalité totale, de la mortalité CV, du risque d’AVC (c’est la seule classe parmi les traitements du diabète ayant cet effet), du risque d’infarctus du myocarde (IDM) et, de façon plus modeste mais significative, de risque d’insuffisance rénale et de risque d’hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Le mécanisme à l’origine de cet effet clinique n’est pas élucidé mais il ne passe pas par les effets observés sur des critères intermédiaires puisqu’un bénéfice CV a été démontré dans l’étude HARMONY Outcomes avec l’albiglutide, alors qu’il n’y a pas eu de différence de poids ou de pression artérielle systolique entre les groupes traités et placebo au fil du temps.

Quoi qu’il en soit, les ar-GLP1 du groupe des glutides semblent donc diminuer le risque CV de patients à risque, et ce par un effet qui pourrait être qualifié d’anti-athérombotique puisqu’il y a réduction des AVC et des IDM.

De ce fait, au terme de son évaluation dans le DT2, le développement de cette

classe s’est poursuivi pour certaines molécules, dans la prise en charge de l’obésité, notamment avec ou sans DT2, en utilisant des doses plus élevées que celles proposées dans le DT2 car plus efficaces à diminuer le poids (ou en utilisant des agonistes mixtes ayant d’autres cibles que le GLP-1) et en prévention CV chez des patients à haut risque sans DT2. L’évaluation des effets de protection rénale, chez des patients ayant déjà une maladie rénale chronique, est en cours avec, notamment, l’étude FLOW dont les résultats seront publiés cette année.

L’étude SELECT

1. Protocole

L’étude SELECT est simple dans son principe. C’est un essai thérapeutique contrôlé, en double aveugle contre placebo, évaluant le sémaglutide à la dose préconisée dans l’obésité (cible : 2,4 mg en une injection par semaine, après une titration). L’objectif est de déterminer visant à évaluer si cette molécule peut diminuer le risque d’événements cliniques athérombotiques chez des patients à haut risque CV sans DT2 et en excès pondéral. Le haut risque a été défini par le fait que les patients devaient être âgés d’au moins 45 ans et être en prévention CV secondaire ; l’absence de DT2 a été défini par une HbA1c inférieure à 6,5 % sans traitement anti-hyperglycémique, et l’excès pondéral par un IMC au moins égal à 27 kg/m².

L’étude a été un essai conduit par les événements (1 225 événements du critère primaire : décès CV, IDM ou AVC non fatals) avec une hypothèse de supériorité (puissance désirée de 90 %, réduction relative du risque de 17 % ; valeur de p unilatérale de 0,025 du fait d’analyses intermédiaires, le tout justifiant d’enrôler 17 500 patients avec une hypothèse de 2,2 % d’événements du critère primaire par an dans le groupe placebo). Trois critères secondaires devaient être

évalués en analyse hiérarchisée avec une valeur de $p = 0,011$ pour la significativité : les décès CV, puis la survenue d'une insuffisance cardiaque, puis la mortalité totale.

2. Résultats

Les investigateurs ont inclus 17604 patients qui, à l'inclusion, étaient âgés en moyenne de 61 ans, avaient un IMC à 33 kg/m², une HbA1c à 5,8 %, une PAS à 131 mmHg, un LDL à 0,78 g/L et dont 88 % recevaient une statine. Parmi les patients inclus dans le groupe sémaglutide, 77 % ont pu avoir la dose cible durant toute l'étude, le traitement a dû être arrêté chez 16,6 % des patients de ce groupe contre 8,2 % du groupe placebo ($p < 0,001$ de différence).

Le suivi moyen a été de 39,8 mois, au terme duquel il y a eu une réduction significative et de 20 % en ampleur relative des événements du critère primaire dans le groupe sémaglutide par rapport au groupe placebo : 569 événements (6,5 %) vs 701 (8 %) (HR : 0,80 ; IC95 % : 0,72-0,90 ; $p < 0,001$). L'effet est apparu précocement (fig. 5) avec une dissociation des courbes de Kaplan-Meier dès les 6 premiers mois. L'effet a été homogène dans tous les sous-groupes évalués : hommes ou femmes, âge, IMC, HbA1c.

Concernant les critères secondaires, il n'y a pas eu de réduction significative de la mortalité CV (HR : 0,85 ; IC95 % : 0,71-1,01 ; $p = 0,065$), aussi, les résultats sur les critères suivants sont fournis à titre indicatif, même s'ils apparaissent favorables :

- insuffisance cardiaque : HR : 0,82 ; IC95 % : 0,71-0,96 ;
- mortalité toute cause : HR : 0,81 ; IC95 % : 0,71-0,93.

Pondérées de l'effet constaté sous placebo, la diminution du poids sous sémaglutide a été de 8,5 %, la diminution du tour de taille de 6,5 cm, la diminution de la PAS de 3,3 % et celle de la hsCRP de 37,8 %.

Perspectives

En ayant inclus des patients sans DT2, l'étude SELECT démontre que les effets cliniques des ar-GLP1 sont indépendants de l'existence d'un diabète et confirment que cette classe, ou tout au moins certaines molécules de cette classe, exercent un effet de prévention des événements athérotrombotiques majeurs.

Il s'agit du premier résultat obtenu dans ce domaine, c'est-à-dire en dehors du

DT2. De ce fait, si ces résultats constituent une avancée majeure, on retiendra plusieurs limites au bénéfice démontré :
 – il a été observé chez des patients en excès pondéral et n'est donc pas extrapolable aux patients sans excès pondéral ;
 – il a été observé en prévention CV secondaire et n'est donc pas extrapolable aux patients en prévention CV primaire, même à haut risque CV dès lors qu'ils n'ont pas de DT2 ;
 – il a été observé avec une forte dose d'ar-GLP1 et n'est donc pas extrapolable à des doses plus faibles chez les patients sans DT2 ;
 – il a été observé avec le sémaglutide et n'est donc pas extrapolable aux autres ar-GLP1 ;
 – il est concordant avec l'effet observé dans l'étude HARMONY Outcomes conduite avec l'albiglutide chez des patients ayant un DT2, et dans lequel l'albiglutide n'avait pas entraîné de réduction pondérale ; il n'est donc pas extrapolable à un bénéfice qui serait uniquement lié à la perte de poids.

Conclusion

Avec l'étude SELECT, nous disposons donc d'un nouveau moyen d'améliorer le pronostic CV de patients en prévention CV secondaire, et pour le moment, exclusivement chez les patients dont l'IMC est au moins égal à 27. Il est donc souhaitable d'obtenir une prise en charge par la solidarité nationale de ce traitement et à la dose évaluée pour ce type de patients. La dose de 1 mg par semaine reste la dose cible chez les patients en prévention CV secondaire et chez les patients à haut risque CV et qui ont un DT2.

Cette étude laisse envisager qu'il est possible d'améliorer le pronostic CV de patients ayant un excès pondéral ou une obésité, avec ou sans diabète et en prévention CV primaire. Elle rassure sur la sécurité à long terme de ce traitement dans ces populations pour lesquelles le sémaglutide à dose élevée pourra être

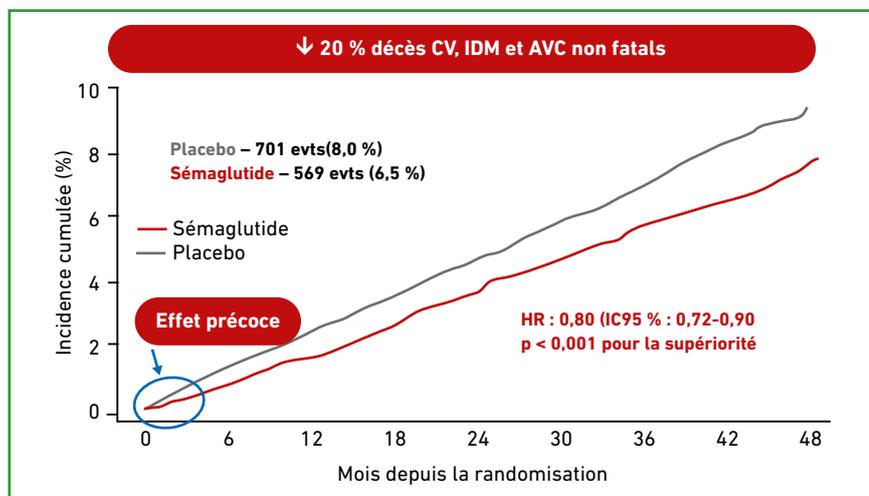


Fig. 5 : Résultats de l'étude SELECT sur le critère principal.

Congrès de l'American Heart Association

envisagé comme traitement de réduction du poids, avec une sécurité satisfaisante et peut-être même un bénéfice clinique CV (toutefois sans preuve de ce dernier).

L'histoire qui commence, avec de nombreuses autres molécules évaluées dans des essais de phase III chez des patients obèses, dira si l'on dispose enfin d'un traitement pharmacologique pour la prise en charge des patients obèses, afin à la fois de leur faire perdre du poids et de diminuer leur risque CV, quel que soit le stade de leur obésité. Si cette histoire était concluante, cela serait un progrès majeur dans la prévention, en espérant des effets très prolongés des molécules en évaluation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju S, Wormser D *et al.* Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*, 2016;388:776-86.
2. KHERA R, MURAD MH, CHANDAR A *et al.* Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 2016;315:2424-34.
3. KRITCHEVSKY S, BEAVERS K, MILLER M *et al.* Intentional weight loss and all-cause mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLOS ONE*, 2015;10:e0121993.
4. MA C, AVENELL A, BOLLAND M *et al.* Effects of weight loss interventions for

adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2017; 359:j4849.

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, Menarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi France, Servier.

Erratum

Dans le numéro 388 du mois de janvier 2024, une erreur s'est glissée dans la **figure 3**, page 25, de l'article de J. Ternacle *et al.* Nous publions, ci-contre, la **figure 3 corrigée**.

Nous présentons toutes nos excuses à l'auteur et à nos lecteurs.

La rédaction de *Réalités Cardiológicas*

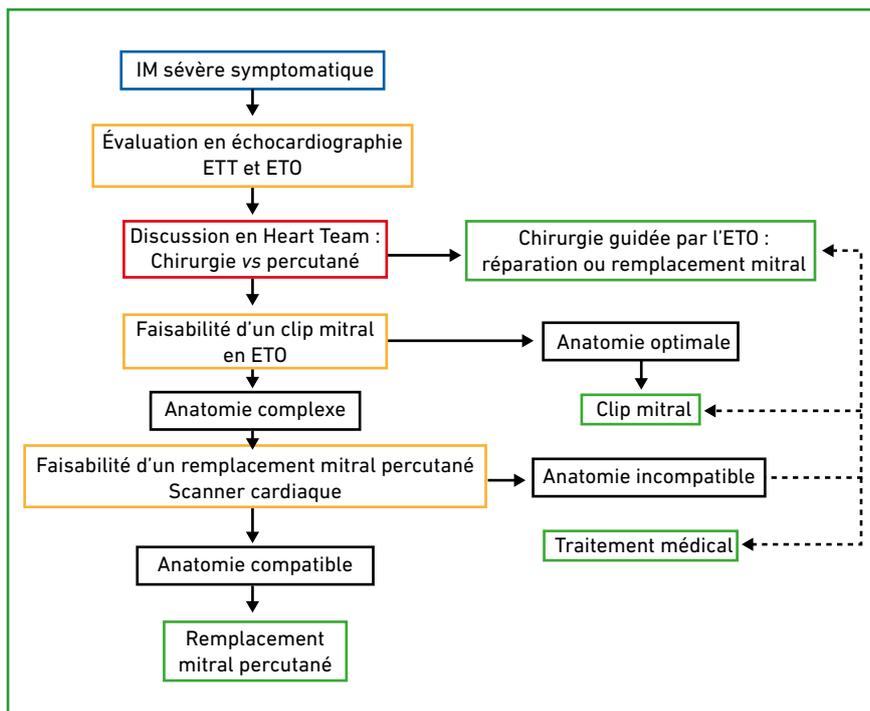


Fig. 3 : Algorithme décisionnel de prise en charge d'une IM sévère symptomatique en fonction de l'analyse valvulaire en imagerie. Cet algorithme est une proposition de notre équipe et en aucun cas une recommandation. Les flèches en pointillé correspondent aux options thérapeutiques possibles chez les patients ayant une anatomie non optimale ou complexe mais sans possibilité de remplacement valvulaire percutané.

■ Congrès de l’American Heart Association

L’étude ORFAN : demain le coroscanner comme examen de base en cardiologie ?

→ F. DIÉVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

■ Les éléments essentiels

ORFAN (*Oxford Risk Factors And Non-Invasive Imaging Study*) est une étude prospective reposant sur l’analyse, par une technique d’**intelligence artificielle (IA)**, de **dizaines de milliers de scanners cardiaques et coronaires** afin d’évaluer l’inflammation de la paroi des artères coronaires, et la corrélation entre l’importance de cette inflammation et le risque d’infarctus du myocarde (IDM).

Les résultats présentés à l’AHA par C. Antoniades rendent compte que l’importance de l’inflammation est prédictive du risque d’IDM, que le patient ait ou non une maladie coronaire et donc qu’il ait, ou non, des plaques athéromateuses, et plus encore, qu’il ait ou non des calcifications coronaires. L’élément le plus symbolique de cette étude est que **le risque d’IDM est corrélé à l’importance de l’inflammation périovasculaire même chez les patients sans athérome et sans calcifications coronaires.**

Cette étude ouvre donc d’immenses perspectives :

- Elle suggère qu’avec un seul examen, le **scanner cardiaque et coronaire**, il pourrait être possible dans un avenir proche de disposer d’un ensemble de données majeures pour la prise en charge d’un patient : fonction et morphologie cardiaques, anatomie de l’aorte thoracique, présence et étendue d’une maladie coronaire, retentissement fonctionnel des lésions coronaires par la FFR non

invasive et prédiction améliorée du risque d’IDM par l’étude tout à la fois du score calcique et maintenant du degré d’inflammation des parois des artères coronaires :

- elle pourrait donc modifier radicalement les grandes modalités de prise en charge des patients, rendant obsolète la pratique de nombreux autres examens complémentaires et modifiant donc les filières de soins du patient cardiaque ;
- elle fait envisager que si le coroscanner était jugé comme ayant une forte valeur prédictive négative (de présence de maladie coronaire voire de risque d’IDM), il est encore possible d’améliorer de façon importante la prédictibilité fournie par cet examen ;
- elle fait envisager la possibilité de cibler les patients qui pourraient ou devraient avoir un traitement anti-inflammatoire pour la prévention d’un IDM.

Elle a toutefois des limites tenant principalement au fait qu’il s’agit d’une étude de nature scientifique :

- ses résultats justifient d’être analysés notamment après leur publication, qui n’est pas encore disponible ;
- ils justifient d’être reproduits pour juger de leur fiabilité, bien que l’ampleur des données collectées leur confère déjà un haut niveau de preuve ;
- ils justifient d’être rendus opérationnels afin de déterminer à quel type de patients cet examen doit être proposé et avec quelles implications.

Certaines limites sont aussi et spécifiquement liées au coroscanner, même si des progrès constants sont obtenus pour diminuer l’irradiation et augmenter la résolution : problème de rythme cardiaque irrégulier, calcifica-

tions coronaires importantes, évaluation physiologique du retentissement des sténoses, découplée de la capacité d’exercice du patient, disponibilité des appareils et de médecins compétents dans l’interprétation des résultats...

■ Le coroscanner

Le coroscanner a mis de nombreuses années à s’imposer comme un examen de référence en cardiologie. Mais, en 2020, dans les recommandations de la Société européenne de cardiologie (ESC) pour la prise en charge des syndromes coronaires chroniques, il a été reconnu comme examen de 1^{re} intention pour évaluer la maladie coronaire chez des patients à risque faible ou intermédiaire avec une classe I et un niveau de preuve B. En 2021, les recommandations nord-américaines pour l’évaluation des douleurs thoraciques chez les patients à risque intermédiaire à élevé lui conféraient même une classe I et un niveau de preuve A comme examen de 1^{re} intention.

Plusieurs raisons ont prélué à ces recommandations :

- il s’agit d’un examen non invasif, de plus en plus précis et de moins en moins irradiant ;
- il a une excellente valeur prédictive négative, aussi il permet d’infirmar la présence d’une maladie coronaire et d’éviter une coronarographie quand un doute persiste après des examens de recherche d’ischémie ;
- il permet, en présence d’une maladie athéromateuse coronaire, d’en évaluer l’importance ;
- lorsqu’il indique la présence d’une maladie coronaire non obstructive, il

Congrès de l'American Heart Association

permet de renforcer les mesures de prévention (baisse du LDL, contrôle de la pression artérielle...) alors qu'une telle maladie n'aurait pas été détectée par les examens de recherche non invasive d'une ischémie (épreuve d'effort, échocardiographie de stress, scintigraphie myocardique...), rassurant à tort le patient et le praticien. C'était l'hypothèse évaluée par l'étude SCOT-HEART, avec un suivi de 5 ans, qui indique qu'une stratégie reposant sur un coroscanner permet d'améliorer le pronostic des patients par l'adaptation du traitement aux données fournies par le coroscanner par rapport à une prise en charge usuelle sans coroscanner;

- il permet de calculer le score calcique qui est un élément prédictif du risque d'IDM.

L'inflammation : un concept à la recherche d'une utilité pratique

Si des études expérimentales et des données épidémiologiques sont en faveur d'un rôle important joué par les processus inflammatoires dans le développement de l'athérome et la survenue de ses complications, jusqu'à présent, ce déterminisme physiopathologique a peu d'implications pratiques en clinique. D'abord, parce qu'en dehors de l'existence d'une maladie inflammatoire ou immunitaire chronique (associée à un risque accru d'IDM), il est difficile de caractériser un état inflammatoire. Ainsi, par exemple, les marqueurs comme la hs-CRP sont peu discriminants dans leurs valeurs basses. Ensuite, parce que l'évaluation de traitements dirigés contre l'inflammation a abouti à des résultats divergents : échec du méthotrexate et des corticoïdes, faible niveau de preuve et prix élevé du canakinumab, effets contrastés de la colchicine sur les événements CV et non CV sans qu'il ait été possible de démontrer dans les études évaluant la colchicine que l'effet CV bénéfique de cette molécule aux actions multiples résulte de ses propriétés inflammatoires.

L'intelligence artificielle et l'apprentissage profond

Depuis quelques années, des médecins et des ingénieurs d'Oxford (Grande-Bretagne) travaillent sur une possibilité de détecter une inflammation de la paroi vasculaire des artères coronaires au moyen d'un scanner en utilisant des techniques d'IA.

Leurs présupposés et leurs méthodes sont les suivants (cf. *European Heart J*, 2019;40:3529-3543) :

- l'inflammation coronaire induit des modifications dynamiques du contenu lipidique et aqueux du tissu adipeux périvasculaire, qui peuvent être captées par l'analyse des images scannographiques fournissant un index d'atténuation de la graisse (*Fat Attenuation Index* – FAI);
- l'inflammation n'étant pas le seul mécanisme en cause dans l'athérogenèse, il doit être possible de capter avec le scanner une appréciation du remodelage du tissu adipeux périvasculaire et de l'évolution fibrotique, déterminant ainsi une signature radiomique de la paroi vasculaire afin d'améliorer la prédiction du risque par l'appréciation du potentiel évolutif de l'artère coronaire;
- en faisant travailler des modèles permettant l'analyse de nombreuses données par l'apprentissage profond, il doit être possible d'établir des profils radiomiques des patients : analyses de corrélations de données anatomopathologiques prélevées lors de la chirurgie coronaire avec celles du scanner pour validation; analyse des données du coroscanner de patients ayant fait un événement coronaire aigu, comparées à celles de sujets sains servant de groupe contrôle pour entraînement et validation des algorithmes d'apprentissage profond; évaluation prospective et amélioration du modèle prédictif sur une cohorte de patients consécutifs éligibles. Toutes ces étapes ayant été progressivement franchies favorablement, il restait à passer à une étude de validation prospective à grande échelle.

L'étude ORFAN

1. Méthode

L'étude prospective et multicentrique ORFAN, constitue la poursuite des études précédentes mais à très large échelle. L'objectif ultime est de disposer des données de 250 000 coroscanners issus d'une cohorte multi-ethnique et de suivre prospectivement les patients afin d'évaluer s'il y a une corrélation entre l'index d'atténuation de la graisse (FAI) et la survenue d'un événement CV majeur. Et ce, en enrichissant le modèle prédictif de nombreuses autres données collectées lors de l'inclusion des patients : données biologiques, génétiques, démographiques et cliniques. Les 1^{ers} résultats présentés à l'AHA 2024 reposent sur l'analyse des 102 000 premiers scanners et le suivi des patients jusqu'à 10 ans. Ils ont déjà permis plusieurs conclusions importantes pour la réflexion médicale en répondant à quelques questions simples.

2. Quel est le risque associé au caractère obstructif ou non d'une maladie coronaire ?

Une première analyse spécifique a porté sur 40 000 patients inclus en Grande-Bretagne ayant tous une maladie coronaire, 82 % ayant une forme non obstructive et 18 % ayant une forme obstructive.

Elle a montré que le risque d'événements cardiaques majeurs est plus élevé en termes relatifs chez les patients ayant une maladie coronaire obstructive que chez ceux ayant une maladie coronaire non obstructive, qu'il s'agisse de la mortalité cardiaque (HR: 1,41; IC95 % : 1,26-1,56; $p < 0,001$) ou des événements cardiaques majeurs comprenant les décès cardiaques, les IDM non fatals et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HR: 1,57; IC95 % : 1,47-1,68; $p < 0,001$).

Toutefois, comme le nombre de patients ayant une maladie coronaire non obs-

tructive est nettement plus élevé à l'échelle de la population, le nombre absolu d'événements cardiaques majeurs totaux enregistrés chez les patients ayant une maladie coronaire non obstructive est deux fois plus élevé que celui enregistré chez les patients ayant une maladie coronaire obstructive.

Ainsi, l'étude confirme que l'existence d'une maladie coronaire obstructive confère un risque d'événements cardiaques plus élevé que l'existence d'une maladie coronaire non obstructive, mais rend compte que, du fait de l'importante prévalence relative de la maladie coronaire non obstructive en population, il sera plus souvent observé des IDM chez les patients ayant initialement une maladie coronaire non obstructive.

Pour les auteurs, il est donc nécessaire d'identifier les patients ayant une maladie coronaire non obstructive, ce que ne permettent pas les examens usuels de recherche d'ischémie myocardique.

3. La détection d'une inflammation de la paroi coronaire est-elle prédictive du risque d'événements cardiaques ?

L'évaluation du score d'inflammation (FAI) par intelligence artificielle a été faite dans une cohorte de 3 393 patients suivis en moyenne 7,7 ans et les résultats analysés en tenant compte des quartiles

de score de FAI, en prenant le 1^{er} quartile comme référence.

En reprenant les mêmes critères évalués que précédemment (mortalité cardiaque et événements cardiaques majeurs), l'étude montre une corrélation significative entre les risques de survenue de ces événements et l'importance de l'inflammation périvasculaire de l'interventriculaire antérieure (IVA) définie par le FAI (**fig. 1**). Ainsi, par rapport au quartile de référence, le risque de mortalité cardiaque est multiplié par 3,87 pour le 2^e quartile, par 8,30 pour le 3^e quartile et par 20,20 pour le dernier. La corrélation est maintenue, que les patients analysés aient une maladie coronaire obstructive ou non obstructive, que soit pris en compte le score FAI de l'IVA, de la circonflexe ou de la coronaire droite. Elle est indépendante des facteurs de risque usuels et du CAD-RADS 2.0. Surtout, elle est vérifiée chez les patients n'ayant ni athérome, ni calcifications coronaires (soit 32 % de la population incluse) avec un risque de mortalité cardiaque multiplié par 11,6 pour les patients du dernier quartile par rapport à ceux du 1^{er} quartile.

Parmi les patients ayant le score d'inflammation le plus élevé, par rapport aux patients du groupe de référence, la survenue des événements évalués est précoce et ample avec une dissociation

des courbes de Kaplan-Meier dès les 6 premiers mois (**fig. 1**).

4. La classification permise par l'IA influence-t-elle la classification du niveau de risque des patients ?

Enfin, dernier résultat majeur, l'étude montre, en considérant l'ensemble de la population évaluée, que par rapport à une classification usuelle du risque CV, l'utilisation du score FAI permis par l'IA reclassifie 30 % des patients vers des catégories de plus haut risque et 10 % vers des catégories de plus bas risque. Cela constitue des taux inhabituellement élevés par rapport aux autres outils proposés pour reclassifier le risque, témoignant de l'apport majeur de la technique. L'index de reclassification net (NRI) est ainsi de 0,378 concernant la mortalité cardiaque et de 0,275 pour les patients ayant une maladie coronaire non obstructive.

Ces taux sont suffisamment élevés pour justifier l'utilisation de cette méthode pour mieux évaluer le risque cardiovasculaire, ce qui n'est pas le cas de nombreux autres marqueurs comme par exemple le score calcique, voire le taux de HDL-cholestérol par exemple.

5. Évaluation pratique

Les auteurs ont terminé leur présentation en faisant état de la comparaison

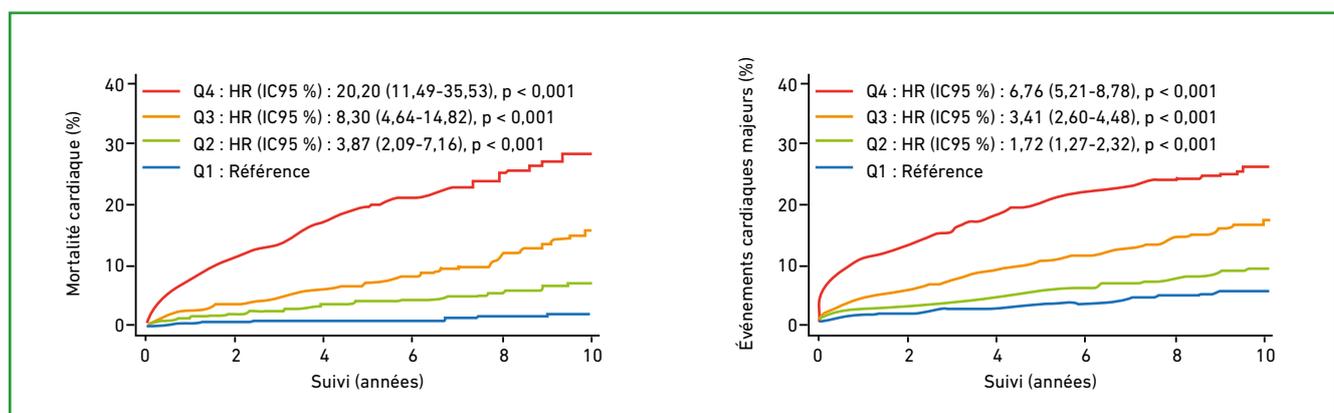


Fig. 1 : Taux d'événements cardiovasculaires majeurs au fil des ans selon le quartile de score d'inflammation périvasculaire de l'interventriculaire antérieure déterminé par coroscanner.

Congrès de l'American Heart Association

de deux modalités de prise en charge de 744 patients inclus dans quatre hôpitaux entre 2021 et 2022 : 50 % des patients ayant eu une évaluation de risque reposant sur le score FAI ont eu une modification de leur prise en charge (introduction d'une statine, augmentation de la dose de statine, prescription de colchicine chez ceux déjà à la dose maximale tolérée de statine...) par rapport aux patients pris en charge usuellement, c'est-à-dire sans évaluation du score FAI par l'IA.

Perspectives

Les résultats de cette étude permettent d'envisager des perspectives :

- ils confirment que chez les patients ayant eu un coroscanner, le risque d'événements cardiaques majeurs est relativement plus élevé en présence d'une maladie coronaire obstructive qu'en présence d'une maladie coronaire non obstructive : une lésion coronaire significative est donc bien associée à un risque d'IDM plus élevé qu'une lésion non significative ;
- ils confirment que chez les patients ayant eu un coroscanner, la majorité des événements cardiaques survient chez ceux ayant une maladie coronaire non obstructive, simplement parce qu'ils sont quatre fois plus nombreux que ceux ayant une maladie coronaire obstructive ;
- ils démontrent que l'évaluation de l'inflammation coronaire par le score FAI en coroscanner prédit les événements

cardiaques fatals et non fatals, indépendamment des scores de risque clinique et des autres données fournies par le coroscanner ;

– l'utilisation d'un modèle de risque établi par IA prenant en compte le score FAI, l'existence de plaques coronaires et les facteurs de risque reclassifie 30 % des patients évalués dans des catégories de risque plus élevées et 10 % dans des catégories de risque plus faibles, ce qui conduit à modifier les modalités de prise en charge de 50 % des patients évalués par cette méthode.

Ainsi, tout montre dans cette étude l'apport probablement majeur à l'avenir de l'évaluation de l'état inflammatoire des artères coronaires et de l'IA pour la classification du risque, avec déjà des conséquences pratiques dans les modalités de prise en charge des patients.

Cette étude prend toute son importance à une époque où il semble y avoir une sorte de double transition. La 1^{re} étant épidémiologique, notamment concernant les principaux facteurs de risque CV avec, d'une part, une diminution du tabagisme, une diminution du LDL-cholestérol en population et une utilisation grandissante des statines, et d'autre part, une augmentation de la prévalence de l'obésité, du diabète et de nombreuses comorbidités comme les maladies rénales, respiratoires, rhumatologiques et cancéreuses. La 2^e transition est physiopathologique avec une diminution des syndromes coronaires aigus

(SCA) avec sus-décalage du segment ST au profit des SCA sans sus-décalage du segment ST, par potentielle modification des mécanismes de ces syndromes et érosion de plaques plutôt que rupture.

Il reste dorénavant à obtenir une confirmation des données fournies par cette étude et à évaluer si la modification de la prise en charge contribue à améliorer le pronostic des patients et, notamment, si cette méthode peut fournir un marqueur sensible des patients justifiant un traitement anti-inflammatoire.

Les deux éléments majeurs apportés par cette évaluation sont la prise en compte de l'importance de la maladie coronaire non obstructive à l'échelle de la population et celle de l'inflammation de la paroi artérielle comme facteur prédictif d'événements coronaires.

Avec cette étude, nous évoluons donc vers une nouvelle phase de la cardiologie qui fait envisager qu'avec un examen unique, le scanner cardiaque et coronaire, nous pourrions mieux définir le risque CV et la prise en charge d'un patient.

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, Menarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi France, Servier.

Congrès de l'American Heart Association

L'étude ORBITA-2 : l'angor comme objet scientifique

→ F. DIÉVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

L'étude ORBITA 2 : les éléments essentiels

Alors que la première angioplastie coronaire a été effectuée en septembre 1977, il aura fallu 46 ans pour qu'un essai thérapeutique comprenant un groupe contrôle avec procédure simulée, l'étude ORBITA-2 (*Objective Randomized Blinded Investigation with Optimal Medical Therapy of Angioplasty in Stable Angina*), démontre de façon fiable que l'angioplastie coronaire réduit les symptômes d'angor.

Cette étude a paru paradoxale à certains car son résultat semblait "évident" tant la physiopathologie de l'angor est admise et tant il est possible de "constater tous les jours" l'effet symptomatique de l'angioplastie coronaire sur l'angor. Sauf à oublier que l'angor est un symptôme, une douleur, et que la douleur fait partie des symptômes parmi les plus sensibles à l'effet placebo. Elle a même pu paraître non éthique à certains car les patients ayant des symptômes ont dû interrompre leur traitement antiangineux pour être inclus dans l'étude, et ceux du groupe contrôle ont eu une double anti-agrégation plaquettaire alors qu'ils n'ont pas eu d'angioplastie coronaire.

Mais cette étude est une étude scientifique et tous, médecins comme patients, comme comité d'éthique, en ont accepté le principe et les caractéristiques, et cela parce qu'elle évaluait une question à laquelle il est nécessaire d'obtenir une

réponse. Surtout, elle permet enfin d'étudier scientifiquement, c'est-à-dire avec une méthode adaptée qu'elle a contribué à développer, un symptôme de base en cardiologie ainsi que ses déterminants : l'angor. De ce fait, même si cela a été critiqué eu égard au fait qu'elle évaluait un "critère intermédiaire", l'angor, dans une population relativement faible (301 patients), elle justifiait parfaitement sa publication dans le *New England Journal of Medicine*. Et elle apporte plusieurs renseignements et enseignements, tant sur la faisabilité de la méthode employée que sur la maladie qu'elle prend pour objet de recherche. Il s'agit donc d'une étude importante, même si de nombreux participants du congrès de l'AHA ont observé sa présentation avec un sourire narquois.

De fait, son intérêt est fondamental à plusieurs titres :

- elle a utilisé un nouvel outil supposé fiable pour valider l'effet symptomatique d'un traitement de l'angor, le recueil en temps réel des symptômes par une application dédiée dans un téléphone numérique ;
- elle démontre la faisabilité et la nécessité d'un groupe contrôle avec procédure simulée pour mieux quantifier l'effet réel de l'angioplastie coronaire sur les symptômes et l'ischémie : cela permet de soustraire de l'effet constaté l'effet placebo, et donc de quantifier l'effet réel de la stratégie évaluée ;
- de ce fait, la démonstration qu'elle procure aide à comprendre la physiopathologie de l'angor ;
- elle devrait permettre de valider le recours à l'angioplastie coronaire comme traitement potentiel de première intention pour le traitement de

l'angor, alors que les recommandations la relègue aux patients ayant des symptômes persistants malgré un traitement antiangineux (et ce, même si la pratique n'est pas toujours en concordance avec les recommandations) ;

– elle est la première d'une série évaluant les déterminants de l'angor et de son traitement ;

– cette étude contribue à faire progresser et la science et la pratique.

Contexte

L'angor est un symptôme clinique dont on envisage, lorsqu'il est présent, qu'il traduit l'existence d'une sténose coronaire athéromateuse significative et donc un risque augmenté d'infarctus du myocarde.

Mais, en ce qui concerne sa valeur prédictive de sténose coronaire athéromateuse, l'angor n'est ni sensible – l'ischémie myocardique peut ne pas générer de douleur thoracique et lorsqu'il y a douleur, elle ne revêt pas toujours la forme classique – ni spécifique car, d'une part, des douleurs d'allure angineuse peuvent relever d'autres causes qu'une ischémie myocardique et, d'autre part, des douleurs angineuses peuvent relever d'une ischémie sans sténose coronaire athéromateuse, comme par exemple une dysfonction microvasculaire, un pont myocardique ou un spasme coronaire. Plus encore, la douleur a la particularité d'être un symptôme parmi les plus subjectifs et les plus sensibles à l'effet placebo.

De ce fait, il est logique d'envisager qu'il est difficile d'évaluer l'efficacité spéci-

Congrès de l'American Heart Association

fique d'un traitement destiné à soulager l'angor, même si ce traitement modifie favorablement les marqueurs d'ischémie myocardique.

Or, l'étude ORBITA parue en 2018 avait suggéré que l'angioplastie coronaire ne diminuait ni l'angor ni l'ischémie myocardique lorsqu'elle était évaluée en double aveugle contre une procédure simulée. Cette étude a cependant été critiquée pour plusieurs raisons : sa faible puissance (200 patients randomisés), sa courte durée (6 semaines), le fait qu'une ischémie myocardique n'avait pas été documentée chez tous les patients, et le fait qu'il y avait eu une titration intense des traitements antiangineux, peu en rapport avec la pratique clinique. Dans cette étude, l'angioplastie coronaire avait été évaluée en sus des traitements antiangineux et non comme traitement antiangineux potentiel de première intention.

Le doute, les limites et les enjeux suscités par l'étude ORBITA justifiaient donc que l'hypothèse qu'elle soulevait (l'angioplastie coronaire n'aurait pas d'effet sur les symptômes) soit réévaluée dans un essai de meilleure qualité pour évaluer l'effet de l'angioplastie sur l'angor.

L'étude ORBITA-2

1. Méthode

L'objectif de l'étude ORBITA-2 est simple, il s'agit d'évaluer la réponse à une question : est-ce que, chez des patients ne recevant pas de traitement antiangineux, l'angioplastie coronaire peut diminuer les symptômes d'angor ?

Et ce qui fait l'intérêt de l'étude ORBITA-2, hormis l'hypothèse qu'elle évalue, est la méthode qu'elle utilise :

>>> En premier lieu, il s'agit d'un essai thérapeutique contrôlé prospectif répondant aux critères méthodologiques actuels avec notamment les divers comités usuels

pour ce type d'étude (comité d'évaluation des événements, comité de pilotage...).

>>> En deuxième lieu, cet essai a été conduit en aveugle et donc les patients randomisés dans le groupe contrôle ont eu une procédure simulée d'angioplastie coronaire. Tous les patients avaient un casque audio et étaient sous benzodiazépines et opiacés lors de la procédure de coronarographie pour qu'ils ne sachent pas s'ils avaient eu, ou non, une angioplastie coronaire.

>>> En troisième lieu, la population a été particulièrement sélectionnée pour valider l'hypothèse. Pour être inclus, les patients devaient avoir une lésion coronaire devant justifier d'une angioplastie d'après une équipe de cardiologues, avoir un angor ou des symptômes équivalents, avoir au moins une lésion coronaire significative, et avoir une ischémie myocardique documentée par une imagerie non invasive ou par des tests physiologiques coronaïres. Ils avaient donc une lésion coronaire, de l'ischémie myocardique et des symptômes.

>>> En quatrième lieu, les investigateurs se sont donné les moyens de prendre en compte aussi correctement et exhaustivement que possible les symptômes et l'ischémie myocardique. Une fois inclus, les patients devaient interrompre tous les traitements anti-angineux, y compris parmi les anti-hypertenseurs ceux ayant une action antiangineuse. Ensuite, ils devaient remplir un questionnaire évaluant leurs symptômes, puis, pendant 2 semaines, ils devaient signaler sur une application dédiée d'un téléphone numérique les symptômes ressentis, et étaient ainsi interrogés tous les jours par cette application sur leurs symptômes (*Avez-vous eu des douleurs aujourd'hui ? Combien de douleurs avez-vous eu aujourd'hui ?*). Le résultat étant transmis en permanence à un serveur central. Avant la coronarographie, ils remplissaient de nouveau le questionnaire d'évaluation

des symptômes et avaient une épreuve d'effort et une échocardiographie sous dobutamine. La réalisation de l'angioplastie coronaire était guidée par une FFR et, une fois celle-ci effectuée ou non en cas de procédure simulée, tous les patients recevaient une double antiagrégation plaquettaire. Ils reprenaient le signalement de leurs symptômes via l'application téléphonique pendant 12 semaines, au terme desquelles ils remplissaient de nouveau un questionnaire et avaient une nouvelle épreuve d'effort et une nouvelle échocardiographie sous dobutamine.

Le critère primaire évalué était un score de symptômes d'angor comprenant avec des pondérations, le nombre d'épisodes d'angor, l'utilisation d'antiangineux et la survenue d'un angor non supportable, ou d'un syndrome coronaire aigu ou d'un décès. Plus le score était élevé, plus le patient était symptomatique. Ainsi, par exemple, un score de 0 correspondait à l'absence de symptômes, de prise de traitement antiangineux et d'événements notables et un score de 78 à un syndrome coronaire aigu, un score de 79 (le maximum) au décès.

2. Résultats

À l'inclusion et en moyenne, les 301 patients randomisés étaient âgés de 65 ans, avaient un angor depuis 8 mois, 58 % était en classe CCS d'angor II, 80 % avaient une atteinte coronaire monotronculaire et la FFR était de 0,61.

Au terme du suivi, il y a eu une amélioration significative du score d'angor chez les patients ayant eu une angioplastie coronaire (OR : 2,21 ; IC95 % : 1,41-3,47 ; $p < 0,001$) essentiellement par une diminution de la fréquence des crises angineuses. À 12 semaines, le nombre de crises d'angor était en moyenne de 0,3 par jour dans le groupe angioplastie vs 0,7 par jour dans le groupe contrôle, 40 % des patients du groupe angioplastie n'avaient plus d'angor vs 15 % des patients du groupe contrôle.

Parmi les critères secondaires, il a été enregistré dans le groupe ayant eu une angioplastie coronaire, par rapport au groupe contrôle, une augmentation de la durée d'exercice en épreuve d'effort (augmentation moyenne de 59 secondes; $p = 0,008$) et une diminution du score d'ischémie en échocardiographie ($p < 0,001$).

Plusieurs des autres résultats de cette étude sont abordés aux paragraphes suivants.

Perspectives

1. Apports pratiques et scientifiques de l'étude

Cette étude à la méthode fiable et adaptée démontre que, chez des patients ayant un angor stable et ne recevant pas de traitement antiangineux, l'angioplastie coronaire avec stent diminue la charge angineuse et la fréquence des crises angineuses, et améliore la capacité d'exercice et la qualité de vie. Plus encore, l'effet clinique est immédiat, soutenu au terme de 12 semaines de suivi et consistant sur la plupart des critères évalués, mais plus faible en ampleur que celui observé dans les études conduites sans double aveugle.

Quelques éléments sont particulièrement à prendre en compte pour la pratique et l'évaluation scientifique :

- il persiste des symptômes, même s'ils sont moins fréquents, chez 60 % des patients ayant eu une angioplastie coronaire, et ce alors que l'ischémie n'est plus documentée par les tests non invasifs ;
- inversement, l'angor a disparu chez 15 % des patients n'ayant pas eu d'angioplastie coronaire ;
- cette étude ne permet pas de comprendre la cause des symptômes persistants chez les patients ayant eu une angioplastie coronaire, ni celle de la disparition des symptômes chez ceux ne l'ayant pas eu ;
- l'amélioration de la capacité d'exercice sans ischémie avec l'angioplastie est de l'ordre d'une minute lorsqu'elle est comparée à une procédure simulée, alors qu'elle était de l'ordre de 100 secondes dans les études antérieures, sans procédure simulée. Cette amélioration de la durée d'exercice permise par l'angioplastie est du même ordre de grandeur que celle obtenue avec la plupart des traitements pharmacologiques antiangineux (48 à 55 secondes en moyenne).

Les auteurs en font donc les conclusions suivantes :

- l'étude ORBITA-2 est le premier essai thérapeutique contrôlé conduit contre placebo démontrant l'efficacité de l'angioplastie coronaire pour diminuer les symptômes d'angor ;
- l'angioplastie coronaire est efficace comme traitement antiangineux lorsqu'elle est utilisée comme "monothérapie" ;
- des symptômes persistent chez de nombreux patients malgré le succès de la procédure et la disparition de l'ischémie ;




Surveiller son rythme cardiaque à domicile avec les solutions OMRON

La détection et le traitement précoces de la fibrillation atriale peuvent réduire le risque d'AVC* de 66 %⁽¹⁾

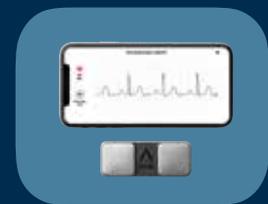


KardiaMobile 6L

Moniteur ECG à 6 dérivations

AliveCor

Moniteurs KardiaMobile fabriqués par AliveCor, distribués par OMRON



KardiaMobile

Moniteur ECG à dérivation unique

Disponibles en pharmacie ou chez les revendeurs de matériel médical

Pour toute question

0 800 920 144 Service & appel gratuits

*Accident vasculaire cérébral.
1 - Lei N, et al. Hybrid Decision Support to Monitor Atrial Fibrillation for Stroke Prevention. Int J Environ Res Public Health. 2021 Jan 19; 18(2):813. • KardiaMobile et KardiaMobile 6L sont des dispositifs médicaux réglementés de classe IIa portant le marquage CE0123, fabriqués par AliveCor et distribués par OMRON Healthcare. Consulter les notices pour plus d'informations.

Congrès de l'American Heart Association

- cette étude conforte le fait qu'il existe un choix entre deux options de première intention pour la prise en charge de l'angor stable : le traitement pharmacologique antiangineux ou l'angioplastie coronaire ;
- les recommandations qui réservent l'angioplastie coronaire aux patients restant symptomatiques sous traitement antiangineux sélectionnent donc les patients qui pourraient avoir le moins à gagner de l'angioplastie ;
- il est possible qu'en matière d'effets sur les symptômes, le premier traitement antiangineux proposé, qu'il soit pharmacologique ou par angioplastie coronaire, soit celui qui a la plus grande probabilité d'être efficace.

2. Avantages et limites de l'étude

>>> **Les forces de l'étude** sont les suivantes :

- elle a été conduite avec un groupe contrôle ayant une procédure simulée, et l'aveugle a été effectif pour les patients ;
- elle a évalué un nouveau score d'angor développé avec la participation quotidienne des patients ;
- l'utilisation d'une application dédiée sur smartphone a permis une collecte en temps réel des symptômes, une minimisation des biais de mémoire et une maximisation du recueil des données évaluées (99,7 % des données complètes) ;
- son résultat est concordant sur les différents critères.

>>> **Ses limites** sont les suivantes :

- la population enrôlée était essentiellement constituée d'hommes (79 %) ;

- 80 % avaient une lésion monotronculaire ;
- le critère primaire (le score d'angor) n'a pas été validé antérieurement dans des études spécifiques ;
- son suivi reste relativement court ;
- elle n'avait pas la puissance pour évaluer les événements cliniques majeurs.

L'avenir

Si, comme le concluent ses auteurs, cette étude conforte le fait qu'il existe un choix entre deux options de première intention pour la prise en charge de l'angor stable, c'est-à-dire, le traitement pharmacologique antiangineux ou l'angioplastie coronaire, il sera utile d'évaluer le rapport coût/efficacité comparatif des deux options et de connaître les résultats à plus long terme.

Cette étude impose dorénavant une nouvelle base éthique et scientifique en démontrant la faisabilité et la nécessité de faire des études contrôlées contre procédure simulée pour évaluer l'apport réel de l'angioplastie coronaire, y compris sans traitement antiangineux en parallèle qui pourrait en diminuer les effets.

Elle pose maintenant la question de comprendre le mécanisme des symptômes persistants après une angioplastie réussie et la disparition des signes ischémiques.

Enfin, on l'aura compris, les auteurs de ce travail ont développé une méthode qui peut désormais servir de référence

pour l'évaluation des stratégies destinées à diminuer l'angor. Ainsi leur méthode, l'évaluation en temps réel des symptômes par une application dédiée sur smartphone, est utilisée comme outil d'évaluation dans trois essais thérapeutiques en cours :

- **L'étude ORBITA-COSMIC** dont les résultats seront présentés en avril 2024 et qui évalue l'apport du réducteur du sinus coronaire dans la prise en charge de l'angor réfractaire.

- **L'étude ORBITA-FIRE** dont l'objectif est d'identifier les seuils de FFR (réserve de débit fractionnaire) et d'iFR (rapport instantané sans onde) corrélés avec les symptômes de l'angor.

- **L'étude ORBITA-STAR** dont l'objectif est d'évaluer quels symptômes, induits par une ischémie confirmée pourraient prédire quels seront les patients bons répondeurs à l'angioplastie coronaire. Avec ORBITA-2, l'angor, ce symptôme de base de la cardiologie, redevient un sujet scientifique de premier plan.

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, Menarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi France, Servier.

Congrès de l'American Heart Association

L'étude ARTESIA : le problème de l'anticoagulation de la fibrillation atriale infraclinique

→ F. DIÉVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

L'étude ARTESIA : les éléments essentiels

L'étude ARTESIA (*Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients with Device-Detected Subclinical Atrial Fibrillation*) montre que chez des patients ayant une fibrillation atriale infraclinique (FAIC), c'est-à-dire détectée incidemment par un dispositif implantable (stimulateur cardiaque, défibrillateur, resynchronisation...), un traitement par un anticoagulant oral direct, l'apixaban, est plus efficace que l'aspirine pour réduire le risque d'AVC et d'embolies systémiques, mais augmente le risque d'hémorragies majeures, sans bénéfice clinique net en termes de mortalité cardiovasculaire (CV) ou de mortalité totale.

Elle pose de nombreuses questions dont la principale est : qu'est ce qui fait la différence entre une fibrillation atriale (FA) clinique ou confirmée, voire dépistée par un ECG ou un Holter et une FA découverte incidemment par un dispositif implantable, notamment dans le fait qu'à score embolique CHA2DS2-VASc équivalent, un traitement anticoagulant est globalement bénéfique dans l'une et ne semble pas l'être dans l'autre ?

Toutes les discussions portent donc à la fois sur la tentative d'apporter des

réponses à cette question et sur l'attitude pratique à adopter face à une FA infraclinique.

Contexte

Avec l'augmentation des implantations de dispositifs permettant de mémoriser le rythme cardiaque, appareils développés depuis 20 ans, et ce d'autant que ces dispositifs sont plus particulièrement indiqués chez des patients âgés ou ayant une cardiopathie, il a été démontré que la fibrillation atriale non clinique, c'est-à-dire asymptomatique, non détectée par un électrocardiogramme standard ou par un Holter fait pour diverses raisons, est assez fréquente. En sus, plusieurs études indiquent que les patients ayant une FAIC ont un risque d'AVC supérieur à ceux n'en ayant pas, mais inférieur à ceux ayant une FA clinique.

Ainsi, dans une étude ayant analysé des données de stimulateurs cardiaques de patients âgés et hypertendus, il a été rapporté que 1/3 de ces patients avaient une FAIC, et que la présence de celle-ci était associée à un risque d'AVC ischémique ou d'embolie systémique 2,5 fois plus élevé qu'en son absence. Toutefois, le risque absolu d'AVC chez ces patients ayant une FAIC était relativement faible, de l'ordre de 1 % par an, donc plus faible de moitié qu'en cas de FA détectée cliniquement, à score CHA2DS2-VASc équivalent.

Par ailleurs, il n'y a aucune preuve que la FAIC doit faire l'objet d'une prise

en charge équivalente à celle de la FA dite clinique, notamment en matière de prescription d'anticoagulants. Ainsi, en 2020, les recommandations de la Société européenne de cardiologie pour la prise en charge de la FA proposaient sur ce sujet que "*Chez les patients ayant une FAIC, une surveillance régulière soit proposée pour détecter la progression vers une FA clinique et une évolution du risque thrombo-embolique (c'est-à-dire du score CHA2DS2-VASc). Chez ceux ayant une FAIC longue (notamment supérieure à 24 heures) et un score CHA2DS2-VASc élevé, il est raisonnable de considérer l'utilisation des anticoagulants lorsqu'un bénéfice clinique net est anticipé, dans le cadre d'une information partagée avec le patient*". Cette recommandation reflète donc l'état d'incertitude posé par cette situation clinique : il ne faut pas proposer d'anticoagulant, sauf si apparaît une FA clinique ou si des critères indiquent un risque embolique particulièrement élevé, notamment un score CHA2DS2-VASc élevé (sans préciser au-delà de quelle valeur) ou une longue durée de FAIC.

Ce deuxième élément a probablement été conforté par une méta-analyse publiée en 2017 qui avait suggéré qu'il y a une corrélation entre la durée des épisodes de FA paroxystique, notamment s'ils sont supérieurs à 24 heures, et le risque d'AVC. Toutefois, ce critère n'est qu'indicatif et ne fait notamment pas partie des critères décisionnels du score CHA2DS2-VASc, même si l'on peut discuter de la pertinence des critères qui le

Congrès de l'American Heart Association

composent, comme le fait d'avoir inclus le sexe (peu sensible) et d'avoir exclu la fonction rénale (très sensible).

Quoi qu'il en soit, on comprend qu'il y a matière à évaluer l'apport d'un traitement anticoagulant chez les patients ayant une FAIC. L'absence de traitement antithrombotique validé dans cette situation peut par ailleurs permettre d'effectuer des essais contre placebo, voire, dans une optique pragmatique plus que scientifique, contre aspirine.

L'étude ARTESIA

1. Méthode

L'étude ARTESIA a été un essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle et double placebo afin de comparer deux stratégies antithrombotiques de prise en charge d'une FAIC: l'aspirine à 81 mg par jour et un anticoagulant oral direct (AOD), l'apixaban à 5 mg 2x/j (voire 2,5 mg 2x/j selon le poids, la fonction rénale et l'âge).

Pour être inclus, les patients devaient avoir une FA détectée par un dispositif implantable (stimulateur cardiaque, défibrillateur ou moniteur cardiaque) et ayant duré au moins 6 minutes et moins de 24 heures. Ils devaient être âgés d'au moins 55 ans et alors avoir un score CHA2DS2-VASc au moins égal à 3 ou avoir plus de 75 ans et avoir un antécédent d'AVC.

À noter qu'en cas de dépistage pendant l'essai d'une nouvelle FA cette fois de plus de 24 heures, l'aveugle devait être levé et le patient devait recevoir un anticoagulant oral en ouvert.

Le critère primaire d'efficacité comportait les AVC et les embolies systémiques (évaluée en intention de traiter) et le critère primaire de sécurité était constitué des événements hémorragiques majeurs selon la définition ISTH (évalué en fonction du traitement assigné par randomi-

sation dès lors qu'il y avait eu au moins une prise lors des 5 jours précédents).

2. Résultats

À l'inclusion et en moyenne, les 4 012 patients randomisés étaient âgés de 76,8 ans, 36,1 % étaient des femmes, 9 % avaient un antécédent d'AVC, 37 % avaient une maladie coronaire, 8,3 % avaient une artérite, 57 % recevaient de l'aspirine, 63 % avaient eu 1 à 5 épisodes de FAIC lors des 6 derniers mois, 4,1 % avaient eu plus de 50 épisodes et ils avaient un score CHA2DS2-VASc à 3,9. Le score de risque hémorragique (HASBLED ou autre) n'a pas été précisé.

Au terme d'un suivi moyen de 3,5 ans :
 – un AVC ou une embolie systémique est survenu chez 55 patients (0,78 % par patient-année) du groupe sous AOD et chez 86 patients (1,24 % par patient-année du groupe sous aspirine soit une réduction significative de 37 % en valeur relative (HR: 0,63; IC95 % : 0,45-0,86; p = 0,007);
 – l'incidence des hémorragies majeures a été de 1,71 % patient-année du groupe sous AOD et de 0,94 % patient-année du groupe sous aspirine, soit une augmentation significative du risque de 80 % en valeur relative (HR: 1,80; IC95 % : 1,26-2,57; p = 0,001);
 – il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes en matière de mortalité CV (HR: 0,96; IC95 % : 0,73-1,25) ou de mortalité totale (HR: 1,04; IC95 % : 0,90-1,21).

Perspectives

1. Une étude neutre et donc une implication pratique immédiate

Dans cette étude, la différence entre les groupes concernant les événements emboliques est de 0,46 % par patient-année et de 0,77 % par patient-année concernant les événements hémorragiques, et encore dans une comparaison à l'aspirine. De ce fait, dans une étude

contre placebo, il est possible que l'augmentation du risque d'hémorragies majeures ait été encore plus importante. Comme l'incidence de base des événements emboliques est un peu plus élevée que celle des événements hémorragiques, la balance bénéfice-risque est juste neutre: 31 événements emboliques évités pour 28 événements hémorragiques induits.

Quoi qu'il en soit, le résultat de cette étude a une implication pratique immédiate: chez les patients chez lesquels une FA est détectée incidemment par un dispositif implantable, et même si cette FA a une durée de plus de 6 minutes, et même si le score CHA2-DS2-VASc est proche de 4, il n'est pas recommandé de proposer un traitement anticoagulant.

Outre la discussion portant sur les raisons d'un tel échec sur laquelle nous reviendrons plus loin, deux questions pratiques peuvent être posées.

>>> Cette conclusion est-elle aussi valable pour les patients ayant un score de risque embolique CHA2DS2-VASc beaucoup plus élevé?

On ne peut pas répondre à cette première question faute de données disponibles et, notamment, faute de la présentation ou de la publication d'analyses en sous-groupe à partir de cette étude (ce qui est assez inhabituel). Il est juste précisé dans la publication que le résultat a été homogène, dans les sous-groupes pré-spécifiés dont la liste est consultable dans le protocole de l'étude, publié en 2017. En le lisant, on découvre donc qu'il y a six sous-groupes pré-spécifiés: selon la durée de la FA, selon la valeur du score CHA2DS2-VASc, selon l'âge (supérieur ou non à 75 ans), selon un antécédent d'AVC ou d'AIT, selon l'ancienneté d'implantation du dispositif (supérieur ou non à 2 ans) et selon le type de dispositif ayant permis le diagnostic. On peut donc supposer que l'importance du score CHA2DS2-VASc n'influence pas le résultat de l'étude.

>>> Cette conclusion est-elle valable pour les patients ayant une FA d'une durée supérieure à 24 heures ?

La réponse à cette question en l'état actuel de la science provient d'une analyse complémentaire de l'étude NOAH-AFNET présentée elle aussi lors de l'AHA. Pour mémoire, dans cette étude, un AOD (l'edoxaban) a été évalué en double aveugle contre placebo chez des patients relativement similaires à ceux de l'étude ARTESIA mais chez lesquels la FAIC pouvait avoir une durée supérieure à 24 heures. À noter que si le groupe contrôle devait recevoir un placebo, ce qui a été le cas, 54 % des patients recevaient aussi de l'aspirine pour une indication spécifique.

Cet essai conduit chez 2 536 patients n'a pas montré d'effet significatif de l'AOD en matière de réduction du risque d'AVC ou d'embolies systémiques avec, de plus, une augmentation significative du risque d'hémorragies majeures, selon la définition ISTH (HR : 1,31 ; p = 0,03).

L'analyse complémentaire conduite chez les 259 patients ayant une FAIC de durée supérieure à 24 heures a montré qu'il n'y avait pas d'hétérogénéité du résultat par rapport aux 2 130 patients dont la FAIC avait une durée inférieure à 24 heures (valeurs de p pour l'interaction considérant les événements emboliques à 0,65 et, considérant les événements hémorragiques à 0,96).

Toutefois, dans cette analyse, le manque de puissance est évident du fait d'un très faible nombre de patients ayant eu une FAIC supérieure à 24 heures, ce qui a généré un biais dans la mesure de l'incidence réelle des événements pris en compte (en l'occurrence neuf événements emboliques et 23 hémorragies majeures au total dans les deux groupes).

Le paradoxe du résultat de cette analyse complémentaire est d'avoir montré en parallèle que chez les patients ayant une FAIC de durée au moins égale

à 24 heures, il y avait 2,20 fois plus de probabilité de détecter une FA par les ECG répétés tous les 6 mois que chez ceux n'ayant pas de FAIC supérieure à 24 heures (incidences respectives des FA détectées par ECG en patient-année : 17 % vs 8,2 %). En d'autres termes, la durée supérieure à 24 heures de la FAIC est prédictive du risque d'apparition d'une FA clinique, mais, en l'état des limites de l'étude, ne l'est pas du bénéfice du traitement anticoagulant.

2. Des questions méthodologiques

Avant d'envisager les causes potentielles des résultats neutres, voire défavorables, des études ayant évalué une stratégie anticoagulante chez des patients ayant une FAIC, alors que les études conduites chez des patients ayant une FA clinique ont eu des résultats favorables, il est utile de relever quelques-unes des limites de ces diverses études.

>>> **La première concernant les études faites dans la FAIC** est la possibilité de lever l'aveugle lorsqu'une FA est cliniquement dépistée, et ce, afin de proposer un traitement anticoagulant. Cette modalité peut avoir contribué à diminuer l'incidence des AVC chez les patients inclus.

>>> **La deuxième est l'utilisation de l'aspirine en sus**, ou comme traitement comparateur. Cela pose au moins trois problèmes. Le premier est de potentiellement contribuer à diminuer l'incidence des AVC provenant d'un athérome carotide chez les patient en recevant, faussant l'évaluation du risque d'AVC propre à la FA, notamment si le groupe contrôle doit recevoir de l'aspirine. Le deuxième est que cela modifie probablement la balance entre le risque embolique et le risque hémorragique dans le groupe sous aspirine, minorant ainsi l'évaluation du risque hémorragique propre des anticoagulants. Le troisième est que lorsque l'aspirine est associée aux anticoagulants, cela augmente le risque hémorragique dans le groupe recevant les anticoagulants. Cependant, il est probable que les

initiateurs de l'étude ARTESIA ont préféré avoir un groupe contrôle recevant de l'aspirine, du fait de la haute prévalence de maladie athérotrombotique chez les patients inclus, ne serait-ce que du fait de leur âge. D'ailleurs, à l'inclusion dans ARTESIA, plus de 50 % des patients recevaient antérieurement de l'aspirine et dans NOAH-AFNET 6, plus de 50 % des patients du groupe sous placebo prenaient aussi de l'aspirine.

>>> **La troisième limite** a été de prendre comme élément discriminant la durée de la FA, notamment inférieure à 24 heures dans l'étude ARTESIA alors que rien ne prouve encore qu'une durée de FAIC supérieure à 24 heures puisse garantir le bénéfice d'une stratégie antithrombotique.

■ L'apport d'une méta-analyse

Les résultats de ces deux études ont fait l'objet d'une méta-analyse publiée dans la foulée. Ce travail montre que les études ARTESIA et NOAH-AFNET 6 sont les seules disponibles en matière d'essais thérapeutiques contrôlés sur le sujet.

Ses conclusions sont les suivantes, concernant le traitement anticoagulant par rapport à son comparateur (l'aspirine dans ARTESIA, le placebo dans NOAH-AFNET 6) :

- il permet une réduction significative du risque d'AVC ischémique (RR : 0,68 ; IC95 % : 0,50-0,92) sans interaction entre les deux études ;
- il permet une réduction juste significative des décès CV, des AVC toutes causes, des embolies périphériques, des infarctus du myocarde et des embolies pulmonaires (RR : 0,85 ; IC95 % : 0,73-1,00) ;
- il ne permet pas de réduire la mortalité CV (RR : 0,95 ; IC95 % : 0,76-1,17) ni la mortalité totale (RR : 1,08 ; IC95 % : 0,96-1,21) ;
- il augmente le risque d'hémorragies majeures (RR : 1,62 ; IC95 % / 1,05-2,51).

Si l'on résume, les anticoagulants réduisent bien et significativement le risque d'AVC et d'événements embo-

Congrès de l'American Heart Association

liques chez les patients ayant une FAIC et ils induisent une augmentation du risque hémorragique. Le problème est donc bien celui de la balance bénéfice-risque du traitement anticoagulant face à un patient donné, et donc du rapport entre le risque embolique de base (sachant qu'il sera diminué de 32 % sous anticoagulant) et le risque hémorragique de base (sachant qu'il sera augmenté de 62 % sous anticoagulant).

Ainsi, par exemple, pour un patient donné, si à la base et à 5 ans, son risque embolique est de 10 % et son risque hémorragique de 4 %, sous anticoagulant le premier passe à 6,8 % et le deuxième à 6,48 %. Deux conclusions : sous traitement ce patient a quasiment autant de probabilité de faire une hémorragie majeure qu'une embolie, mais a moins de probabilité d'avoir un de ces deux événements au total (15 % sans traitement, 13,28 % sous traitement, soit une réduction du risque de 12 %). Si pour un même risque embolique, le risque hémorragique de base est de 5 %, le risque hémorragique sous traitement passe à 8,1 % et, sous traitement, le patient a plus de probabilité d'avoir un événement hémorragique qu'un événe-

ment embolique, mais a autant de probabilité d'avoir un événement embolique ou hémorragique que sans traitement (14,9 % vs 15 %). Si le risque hémorragique de base est de 6 %, ce risque sous traitement passe à 9,72 % et le patient a nettement plus de probabilité d'avoir une hémorragie qu'une embolie et plus de probabilité d'avoir un événement majeur avec le traitement que sans le traitement (16,52 % vs 15 % : soit 11 % d'augmentation relative du risque).

Or, dans les deux études ATRESIA et NOAH AFNET-6, les risques embolique et hémorragique de base étaient très proches et compris chacun en moyenne autour de 0,95 à 1,05 % par an selon le critère. La balance bénéfice-risque du traitement ne pouvait donc pas être favorable et il est logique de ne constater ni réduction de la mortalité CV, ni réduction de la mortalité totale (voire une tendance à l'augmentation de cette dernière).

Si beaucoup d'auteurs et commentateurs ont souligné le fait que dans ces deux études, le risque embolique était faible, ce qui est vrai par rapport aux essais conduits dans la FA clinique et ce

d'autant plus que dans ces dernières, le risque observé dans les groupes contrôle était celui sous warfarine, donc déjà réduit de presque les 2/3 par rapport au risque de base, **le problème ne semble pas tant être le risque de base d'événements emboliques que celui d'événements hémorragiques.**

Ainsi, si comme l'ont proposé certains, rechercher des critères de haut risque embolique (charge de la FA, âge, fonction atriale, etc.) pourrait aider à la décision thérapeutique, cette stratégie est peut-être moins utile en pratique que de mieux évaluer le risque hémorragique des patients traités, car une variation d'un point seulement de ce risque peut faire basculer la balance bénéfice-risque de favorable à neutre ou de neutre à défavorable.

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, Menarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi France, Servier.

Congrès de l'American Heart Association

L'étude DAPA-MI : doit-on prescrire une gliflozine dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus ?

→ F. DIÉVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

L'étude DAPA-MI : les éléments essentiels

L'étude DAPA-MI montre qu'un inhibiteur de la SGLT2, communément appelé une gliflozine, en l'occurrence la dapagliflozine, améliore le pronostic lorsqu'elle est prescrite précocement dans la prise en charge d'un syndrome coronaire aigu (SCA).

Toutefois, cette étude a évalué un critère primaire comportant de nombreux éléments disparates et d'importance clinique très différente et ne montre pas de bénéfices du traitement concernant les événements cliniques majeurs ; hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC ; HR : 0,83 ; IC 95 % : 0,50-1,39), récurrence d'infarctus du myocarde (IDM ; HR : 1,11 ; IC95 % : 0,72-1,71), décès cardiovasculaire (CV ; HR : 1,15 ; IC95 % : 0,66-2,01) et mortalité totale (HR : 1,22 ; IC95 % : 0,77-1,92).

La tolérance globale du traitement a été bonne.

Cette étude a cependant probablement manqué de puissance pour aboutir à des conclusions fiables. D'une part, il avait été prévu d'enrôler 6 400 patients et ce sont finalement 4 017 patients qui ont été randomisés. D'autre part, elle devait évaluer des événements cliniques majeurs mais leur nombre a été relativement faible : 102 décès CV et hospitalisations pour IC (et

au total de 50 décès CV, 74 décès, 59 hospitalisations pour IC, 83 IDM) pour 722 événements prévus en matière de décès CV et hospitalisation pour IC. Ceci constitue cependant une potentielle bonne nouvelle en montrant de nouveau que le pronostic de patients ayant un SCA a été nettement amélioré lors des dernières décennies (fort taux de revascularisation et notamment 94 % dans l'étude avec en parallèle un excellent taux d'utilisation des traitements validés comme bénéfiques) et souligne une limite du protocole à identifier des patients de mauvais pronostic, notamment par l'exclusion des diabétiques, des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque et, potentiellement, par l'utilisation d'un mauvais marqueur de risque que serait devenue la présence d'une onde Q à l'électrocardiogramme.

La conclusion de l'étude est que, s'il n'y a pas de bénéfice clinique majeur à utiliser une gliflozine dans la prise en charge précoce d'un SCA, en tout cas, pas de bénéfice démontré, elle ne remet pas en cause la prescription précoce d'une telle molécule en cas d'hospitalisation pour IC comme cela a été validé dans les études SOLOIST et EMPULSE et l'utilisation de cette classe thérapeutique en cas de maladie coronaire, dès lors qu'il y a un diabète de type 2 (DT2), ou une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale chronique.

Contexte

Lorsqu'il est apparu, lors de leur évaluation contre placebo dans le DT2, que les

gliflozines peuvent diminuer le risque d'insuffisance cardiaque, ces molécules ont aussi été évaluées contre placebo dans cette maladie, quelle que soit la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et que les patients soient ou non diabétiques. Ces études ont montré que ces molécules améliorent le pronostic de l'insuffisance cardiaque avec une réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et du risque de décès CV.

Comme indiqué plus avant, quelques essais ont aussi montré que les gliflozines peuvent être prescrites dès l'hospitalisation de patients pris en charge pour une décompensation cardiaque, comme les études SOLOIST et EMPULSE. Toutefois, dans ces essais, la survenue d'un SCA récent constituait un critère d'exclusion.

Une série de nouveaux essais thérapeutiques contrôlés a donc été débutée pour évaluer l'apport d'une gliflozine dans la prise en charge précoce d'un patient venant d'avoir un SCA.

Le premier résultat disponible a été celui de l'étude EMMY qui a randomisé 476 patients (dont 13 % de diabétiques) venant d'avoir une angioplastie primaire pour un IDM de taille importante, afin d'évaluer l'empagliflozine à 10 mg par jour contre placebo. Cet essai a montré que l'empagliflozine permet une moindre augmentation, et de 15 % en valeur relative, des taux de NT-proBNP à 24 semaines (critère primaire) et améliore des critères fonctionnels et struc-

Congrès de l'American Heart Association

turels cardiaques, avec notamment une amélioration de 1,5 % de la FEVG exprimée en valeur absolue.

Les résultats de l'étude DAPA-MI, présentés à l'AHA, constituent ceux de la deuxième étude évaluant une gliflozine dans la prise en charge précoce d'un SCA.

L'étude DAPA-MI

1. Méthode

L'étude DAPA-MI a été un essai thérapeutique contrôlé conduit en double aveugle contre placebo à partir de patients inclus dans un registre. Ils ne devaient avoir ni diabète, ni insuffisance cardiaque chronique, ni antécédent de FEVG inférieure à 40 % et devait être pris en charge pour un IDM aigu avec ou sans sus-décalage du segment ST avec une altération de la fonction systolique. Cette dernière étant définie par la preuve en image d'un degré quelconque d'anomalie de cinétique segmentaire ou de la fonction systolique globale ou l'existence d'un IDM transmural du fait de la présence d'une onde Q pathologique à l'électrocardiogramme.

Le traitement évalué était la dapagliflozine à 10 mg par jour, débutée durant l'hospitalisation pour SCA.

Le critère primaire était complexe en ce sens qu'il associait une analyse hiérarchisée de ses composants, que ceux-ci étaient soit des critères cliniques majeurs, soit des critères intermédiaires et que le résultat était exprimé sous forme d'un rapport de gain (*win ratio*). Le critère primaire comprenait donc, dans l'ordre hiérarchique, les décès, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, les IDM non fatals, la survenue d'une fibrillation ou d'un flutter atrial, l'apparition d'un DT2, l'évolution de la classe fonctionnelle NYHA à la dernière consultation et une diminution du poids de plus de 5 % à la dernière consultation.

L'étude avait été initialement construite sur le mode d'un essai conduit par les événements (722 événements pour signifier l'arrêt) avec, comme critère primaire, les décès CV et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Le changement de critère primaire et de méthode d'évaluation en faveur du rapport de gain a été adopté pendant l'étude afin d'inclure des critères intermédiaires métaboliques car le nombre d'événements cliniques majeurs est apparu trop faible.

2. Résultats

En moyenne et à l'inclusion, les 4017 patients randomisés étaient âgés de 63 ans, avaient une pression artérielle systolique (PAS) à 119 mm Hg, 6,5 % avaient une FEVG inférieure à 30 %, 66 % une FEVG comprise entre 30 et 49 %, 72 % avait un IDM avec sus-décalage du segment ST et le débit de filtration glomérulaire (DFG) était à 83 mL/min/m².

Ils ont été randomisés en moyenne 3 jours après leur admission hospitalière.

La durée moyenne du suivi a été de 11,6 mois au terme desquels, le résultat exprimé en matière de rapport de gain est significativement en faveur de la dapagliflozine (*win ratio*: 1,34; IC95 % : 1,20 à 1,50; $p < 0,001$). Le bénéfice est essentiellement venu des critères intermédiaires métaboliques.

Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant le critère associant les décès CV et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (2,5 % sous dapagliflozine et 2,6 % sous placebo; HR: 0,95; IC95 % : 0,64-1,40).

Durant l'étude, la dapagliflozine a été arrêtée chez 15,2 % des patients et le placebo chez 12,9 %.

3. Perspectives

L'étude DAPA-MI montre que la dapagliflozine est supérieure au placebo pour

améliorer un ensemble assez disparate de critères chez des patients pris en charge pour un SCA mais il n'y a pas de diminution des événements cliniques majeurs au terme d'un an de suivi et le bénéfice s'exprime essentiellement sur des critères intermédiaires. Le traitement est globalement bien toléré.

Ainsi, cette étude ne remet pas en cause la prescription des gliflozines lors d'une hospitalisation pour décompensation cardiaque mais n'incite pas à les proposer pour la prise en charge d'un IDM s'il n'y a pas de DT2 ou pas d'insuffisance cardiaque.

En avril 2024, les résultats de l'étude EMPACT-MI seront présentés lors des sessions scientifiques de l'*American College of Cardiology*. Cet essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle contre placebo, évalue l'effet de l'empagliflozine à 10 mg chez 6 522 patients hospitalisés pour un IDM à haut risque de survenue d'une insuffisance cardiaque, risque défini par la survenue précoce de signes d'insuffisance cardiaque ou une FEVG inférieure à 45 %. Le critère primaire associe la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou la survenue d'un décès, quelle qu'en soit la cause.

En moyenne à l'inclusion, les 6 522 patients randomisés avaient 65 ans, une FEVG à 40 % (dont 25 % avaient une FEVG inférieure à 30 %), une PAS à 120 mm Hg, un DFG à 76 mL/min/m², 53 % avaient des signes congestifs d'insuffisance cardiaque lors de la survenue de leur IDM et ils ont été inclus en moyenne 5 jours après le début des signes d'IDM.

L'étude est conduite par les événements devant s'arrêter lorsque 532 événements du critère primaire auront été enregistrés. La taille de la population enrôlée a été déterminée pour qu'une réduction du risque de 23 % soit significative. Le critère primaire, qui inclut la mortalité totale, est toutefois assez ambitieux : à titre indicatif, il a fallu 605 décès dans



La prévention cardiovasculaire, ça peut être simple !

En septembre et octobre, *Réalités Cardologiques* a publié 4 cas cliniques en hypertension artérielle vous permettant une auto-évaluation ludique et riche d'enseignements.



Cas clinique du 12 septembre

Laquelle ou lesquelles des méthodes ci-dessous est recommandée pour le suivi de la pression artérielle des patients hypertendus ? (Recommandations ESH 2023)



Cas clinique du 19 septembre

Vous voyez en consultation pour la première fois M. G., 82 ans. Son médecin généraliste l'adresse devant des chiffres de pression artérielle "élevés" malgré un traitement par amlodipine 5 mg/j. Il n'a pas d'antécédent cardiovasculaire ni d'autre facteur de risque, il mesure 1,75 m et pèse 70 kg. Il est actif, bricole et jardine régulièrement. L'examen clinique est normal en dehors d'une pression artérielle au repos mesurée à plusieurs reprises à 164/72 mmHg. De quels éléments avez-vous besoin avant de décider de majorer le traitement ?



Cas clinique du 26 septembre

Mme F., 70 ans, vous est adressée pour une HTA non contrôlée malgré une trithérapie. Un bilan récent note une kaliémie et une glycémie normales, une créatininémie à 180 $\mu\text{mol/L}$ (DFG 29 mL/min/1,73 m²). Une échographie de l'arbre urinaire et un Doppler des artères rénales ont été récemment réalisés et ne révèlent aucune anomalie particulière. La pression artérielle est mesurée, en consultation, à 156/80 mmHg (moyenne: 70 mmHg).



Cas clinique du 3 octobre

M. E., 60 ans, tabagique actif (40 paquets/année) souffre d'une bronchopneumonie chronique obstructive (BPCO) traitée depuis 5 ans. Il est également hypertendu, sous inhibiteur calcique (dihydropyridine) depuis une dizaine d'années. Les valeurs de pression artérielle mesurées en consultation sont 155/96 mmHg. L'automesure confirme le mauvais contrôle tensionnel (150/90 mmHg); la fréquence cardiaque de repos est de 92 bpm. À l'auscultation, on retrouve quelques extrasystoles.



Retrouvez ces 4 cas cliniques en ligne sur le site www.realites-cardiologiques.com

Comité éditorial: Yara Antakly-Hanon, Romain Boulestreau,
Bernard Lévy et Jean-Jacques Mourad

Avec le soutien institutionnel des laboratoires



Congrès de l'American Heart Association

Les voies du futur ?

→ F. DIÉVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

Le développement des anti-PCSK9

La recherche pharmacologique dans le domaine des lipides est particulièrement active, tant en ce qui concerne de nouvelles cibles thérapeutiques (Lp (a), apoCIII, triglycérides...) qu'un panel encore jamais vu de voies pharmacologiques innovantes.

Ainsi, par exemple, dans le seul domaine de la voie des anti-PCSK9, sont en développement le lerodalcipep, une protéine recombinante, au moins deux molécules actives par voie orale (le MK-0616 et le NNC0385-0434), un nouvel anticorps humanisé injectable de très longue durée d'action, la voie vaccinale et enfin la modification génétique par la technique CRISPR-Cas9.

Deux études ont été présentées lors de l'AHA faisant état des avancées de deux

de ces nouvelles voies pharmacologiques de traitement anti-PCSK9.

Un anti-PCSK9 injectable de longue durée d'action

L'étude REMAIN a été conduite en Chine dans l'objectif d'évaluer les effets à long terme sur le LDL d'un anticorps monoclonal anti-PCSK9 injectable, le recaticimab, pour lesquelles les injections pourraient n'avoir lieu que toutes les 4, 8 ou 12 semaines. L'étude a été conduite contre placebo chez des patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote jugée non contrôlée par un traitement comprenant une statine. Les groupes traités étaient constitués en moyenne de 150 patients et les groupes placebo de 75 patients.

Au terme d'une durée moyenne de 48 semaines, les résultats ont montré que chaque dose testée (150 mg toutes les 4 semaines, ou 300 mg toutes les 8 semaines ou 450 mg toutes les 12 semaines) permet une diminution

nettement significative et prolongée du LDL tout le temps compris entre les injections. Cette diminution a été de l'ordre de 60 % pour les formes injectables toutes les 4 et 8 semaines et de l'ordre de 50 % pour celle injectable toutes les 12 semaines (**fig. 1**). L'apoB et la Lp (a) ont elles aussi été significativement diminuées sous traitement.

Les effets indésirables ont été évalués comme comparables à ceux du placebo.

Il serait donc possible de disposer d'anticorps monoclonaux anti-PCSK9 injectables tous les 2 à 3 mois. Toutefois, le problème soulevé par cette molécule est que le recaticimab est un anticorps humanisé et qu'il n'est pas exclu qu'il soit immunogène, conduisant à la formation d'anticorps limitant son efficacité à moyen et long termes. Des études de plus grande ampleur et durée seront donc nécessaires pour juger de l'efficacité et de la sécurité de cette molécule pour au moins deux raisons: il s'agit d'un traitement de prévention de long terme et il existe de nombreuses autres options

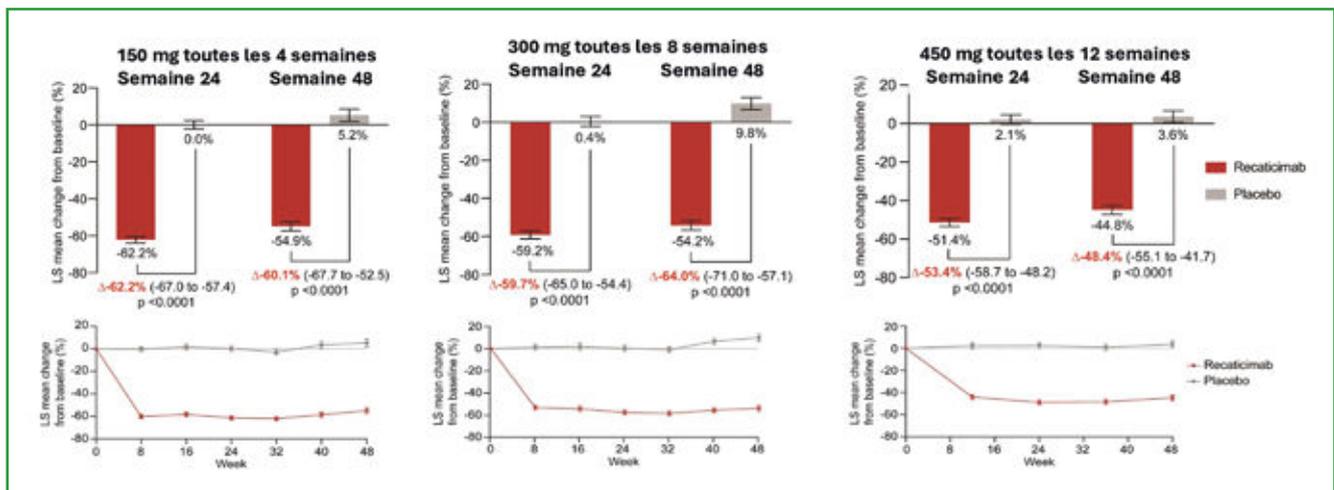


Fig. 1 : Effet du recaticimab selon la dose et le délai d'administration sur le LDL cholestérol à 24 et 48 semaines.

Congrès de l'American Heart Association

pour diminuer le LDL par la voie des anti-PCSK9, notamment l'inclisiran pouvant permettre une injection tous les 6 mois.

La modification des gènes de PCSK9 par la technique CRISPR-Cas9

C'est un pari osé que celui de vouloir modifier de façon définitive la fonction d'un gène chez l'humain. Mais c'est un pari devenu possible depuis le développement de la technique CRISPR-Cas9. Et c'est même un pari réussi puisque l'utilisation de cette technique a été autorisée en Europe depuis le 15 décembre 2023 dans deux maladies sanguines, la drépanocytose ou la bêta-thalassémie.

À l'AHA, le gène visé était celui de la protéine PCSK9 et toujours par la technique CRISPR-Cas9 dans sa modalité d'administration chez l'homme dénommée VERVE.

Pour évaluer le traitement, les investisseurs ont choisi une population particulière : des patients ayant une maladie coronaire sévère et une hypercholestérolémie familiale hétérozygote avec des taux de LDL restant élevés malgré les traitements en cours.

Validée dans des modèles expérimentaux et animaux, la technique VERVE permet en une injection d'inactiver la synthèse hépatique de PCSK9 en modifiant une base de l'ADN du gène de PCSK9.

Les patients sélectionnés ont reçu préalablement à l'injection de la dexaméthasone et des antihistaminiques et les résultats présentés concernent l'efficacité du traitement sur le LDL à 1 an, la sécurité du traitement et la recherche de dose. Il est à noter que conformément à la demande de la FDA, le suivi des patients sera assuré pendant 14 ans.

Dix patients ont été inclus et quatre doses évaluées 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,45 mg/kg et 0,6 mg/kg. En moyenne, ils étaient âgés de 54 ans, avaient un LDL à 1,93 g/L, neuf avaient une mutation du récepteur au LDL, tous étaient coronariens dont neuf avaient été revascularisés et l'un avait un antécédent d'arrêt cardiaque.

Le résultat de cette étude sans groupe contrôle, a montré une relation effet-dose : pas d'effet sur le LDL de la faible dose, diminution de l'ordre de 10 % du LDL avec la dose de 0,3 mg/kg, de 48 % avec la dose de 0,45 mg/kg et de 55 % avec la plus forte dose, cette diminution étant maintenue à 6 mois de recul (fig. 2).

La tolérance a été jugée bonne mais il est survenu un arrêt cardiaque fatal, 5 semaines après l'administration chez un patient ayant reçu la dose de 0,3 mg/kg et un infarctus du myocarde avec tachycardie ventriculaire non soutenue, quelques jours après l'administration de la dose de 0,45 mg/kg chez un patient qui avait, en fait, un angor instable préalable. Un comité d'évaluation indépendant a jugé que ces événements étaient plus en rapport avec la maladie sous-jacente qu'avec le traitement administré et a autorisé la poursuite de l'étude.

Les chercheurs ont donc prévu d'enrôler une plus large cohorte en 2024 en ne retenant que les doses de 0,45 et 0,60 mg/kg, puis de débiter en 2025 une grande étude contre placebo de phase II.

Ainsi, il apparaît donc possible de modifier efficacement la synthèse génétique de PCSK9 chez l'homme afin, avec un traitement en administration unique, d'obtenir une baisse constante et potentiellement définitive et de moitié de la valeur plasmatique du LDL cholestérol. On entrevoit les enjeux de cette voie thérapeutique, tant à l'échelle individuelle pour les patients à très haut risque cardiovasculaire, que potentiellement à l'échelle populationnelle.

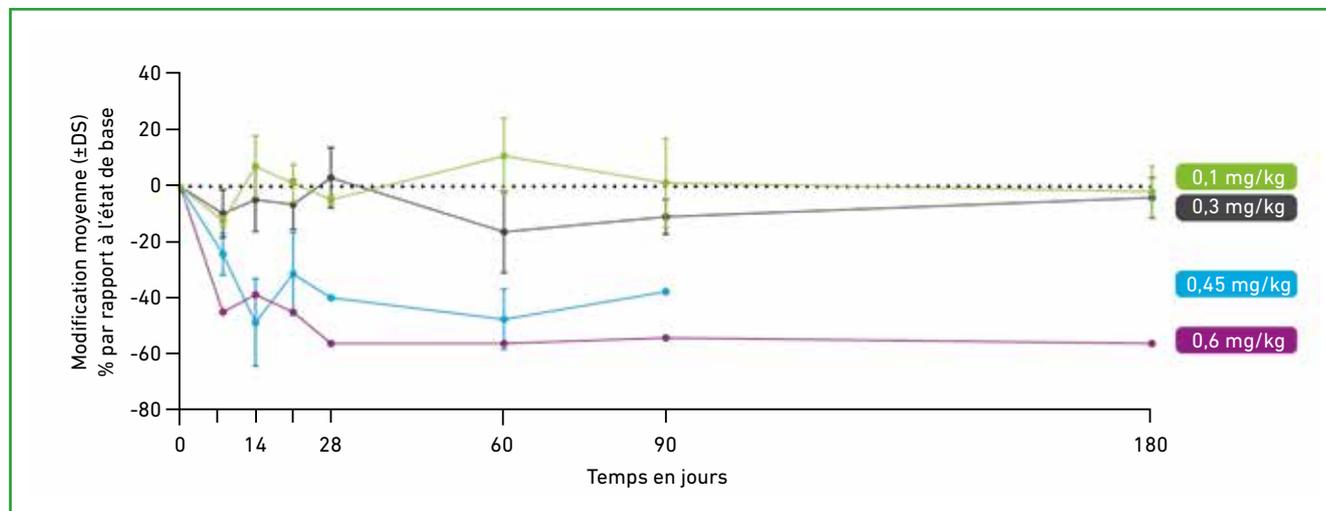


Fig. 2 : Effets de la modification du gène de PCSK9 sur le LDL à 6 mois en fonction de la dose du traitement.

Comme on le voit, avec cette étude, nous ne sommes qu'au début de ce que l'on peut probablement qualifier de véritable révolution thérapeutique. Il reste à démontrer la réelle innocuité à long terme de la technique, c'est-à-dire d'une part, l'absence d'effets génétiques hors cibles et d'autre part, la sécurité d'un abaissement définitif de la protéine PCSK9, puis à démontrer que cette voie thérapeutique améliore le pronostic cardiovasculaire des patients traités.

L'intelligence artificielle pour diagnostiquer précocement la décompensation cardiaque

L'étude SPEECH démontre que l'utilisation de l'intelligence artificielle (IA) pour analyser la voix, enregistrée quotidiennement sur un téléphone numérique, permet de prédire la survenue prochaine d'une décompensation cardiaque.

Principes

Le principe repose sur le fait que l'état d'hydratation influence le mécanisme de production de la voix, et notamment son enveloppe spectrale. Lorsqu'il y a une congestion, cette enveloppe spectrale est modifiée par rapport à l'état de base, initialement de façon imperceptible pour l'oreille humaine mais de façon

suffisante pour qu'un outil d'analyse de la fréquence vocale puisse conclure qu'il y a un changement (fig. 3).

Les auteurs de cette étude ont donc élaboré un protocole visant à créer un modèle de la voix d'un patient ayant une insuffisance cardiaque en phase stable puis en phase congestive. L'objectif a été de faire un enregistrement quotidien de la voix des patients inclus, sur un téléphone numérique, enregistrement transmis à un serveur central pour analyse par une IA afin de dépister des modifications de celle-ci, pouvant traduire un début de congestion. Dans ce protocole, le patient est son propre contrôle et le modèle est indépendant de la langue utilisée.

Méthode

Les principales étapes de l'étude ont été de classer un statut "sec" ou "congestif" des patients à partir de l'analyse de leur voix puis de tenter de détecter ce statut, sec ou congestif, à partir de nouveaux enregistrements de voix de ces patients, puis d'évaluer si cette méthode permet de détecter précocement la survenue d'une future décompensation cardiaque, puis progressivement par l'enrichissement de la base de données, d'améliorer la sensibilité et la spécificité de l'outil.

Résultats

Les résultats présentés concernent une évaluation de l'outil chez des patients ayant une insuffisance cardiaque stabilisée afin de déterminer la sensibilité, la spécificité de l'outil et le délai dans lequel il permet de détecter une décompensation cardiaque.

Les patients inclus ont donc dû parler dans une application dédiée, dénommée CordioHearO, d'un téléphone numérique, afin de créer le modèle de base correspondant aux caractéristiques de leur voix en état non congestif. Puis tous les jours, ils ont dû enregistrer un message vocal simple sur ce même téléphone. L'analyse de la cohorte a été rétrospective afin d'analyser à partir de quel moment l'outil percevait une modification de la voix, corrélée à une hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

L'étude a porté sur les données de 263 patients testés et 153 patients servant de contrôle. L'observance à l'enregistrement quotidien d'un message a été bonne : 83 % des patients du groupe testé.

Le résultat principal est que ce système permet de détecter 76 % des cas d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, en moyenne 24 jours avant leur survenue. Le taux de faux positifs a été de 3,15 par patient-année.

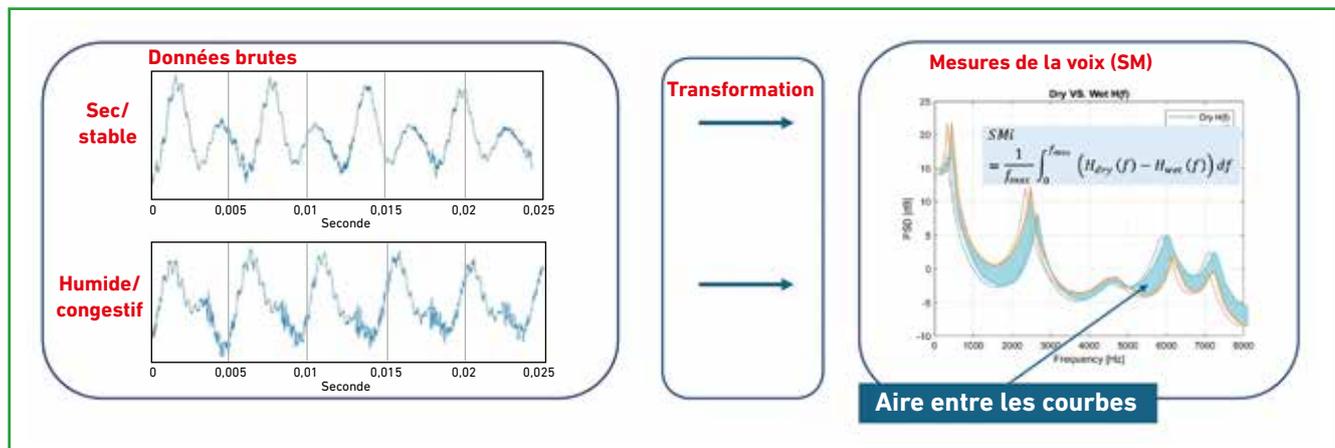


Fig. 3 : Modification de l'enveloppe spectrale de la voix en fonction de l'état congestif de patients ayant une insuffisance cardiaque.

■ Congrès de l’American Heart Association

En parallèle, les patients avaient aussi diverses mesures dont celle du poids : la variation du poids n’a permis de détecter précocement que 34 % des cas d’hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

■ Perspectives

Les auteurs ont donc conclu que cette technique, peu onéreuse, pourrait être utile comme moyen de télésurveillance de patients ayant une insuffisance cardiaque, afin de détecter suffisamment précocement un risque de décompensation cardiaque, et potentiellement

d’adapter la prise en charge pour éviter une hospitalisation.

Les données disponibles sont actuellement limitées, du fait du faible nombre de patients analysés et parce que l’étude a été rétrospective. Mais, en accord avec la FDA aux États-Unis, un essai prospectif a débuté afin de mieux évaluer l’apport de cette technique en pratique clinique.

Cette étude montre comment la constatation d’un phénomène physiologique pouvant paraître anecdotique notamment parce qu’il n’est pas perçu par

l’oreille humaine – le fait que la voix est modulée par l’état congestif – peut aboutir, grâce au développement de nouvelles technologies – numérisation de la voix, application numérique sur un téléphone reliée à un serveur, utilisation de l’IA – à une potentielle avancée médicale.

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, Menarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi France, Servier.



BILLET DU MOIS



10 JANVIER 2024

Se servir de son cerveau face à l'intelligence artificielle – Blinder le moteur

En novembre 2023, la mise à disposition de ChatGPT, outil numérique conversationnel, a été fortement médiatisée au point qu'aucun outil numérique n'a connu un taux d'adoption aussi rapide (fig. 1). Ce phénomène a traduit l'essor inattendu dans sa rapidité de ce qui est dénommé "intelligence artificielle" (IA).

- 8 DÉCEMBRE 2023**
À quoi servira le cerveau demain ? Face à une intelligence artificielle pourtant si humaine! (2e partie)
- 9 OCTOBRE 2023**
À quoi servira le cerveau demain ? Face à une intelligence artificielle, pourtant si humaine! (1re partie)
- 12 JUILLET 2023**
Un pouvoir implacable et doux
- 7 JUIN 2023**
Les limites de la raison – Épisode 4 D : Sortir du cadre: l'exemple de l'urgence hypertensive

réalités CARDIOLOGIQUES

La prévention cardiovasculaire, ça peut-être simple!

Accédez aux cas cliniques

Autre solution thérapeutique des douleurs. **SERVIER**

COURS : IMAGERIE ET CARDIOMYOPATHIE DE TAKO-TSUBO



16 MAI 2023

Cas clinique 3 – Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo

Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo

- 16 MAI 2023**
Cas Clinique 2 – Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo
- 30 AVRIL 2023**
Cas clinique 1 – Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo
- 29 AVRIL 2023**
Cours 1: Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo

NUMERO ACTUEL



LEQVIO®
(inclisiran) injection 204 mg/1,5 mL

+ riche + interactif + proche de vous

Nouveau

Junaliza®

La nouvelle association

Atorvastatine + Ézétimibe



1 gélule par jour / 3 dosages : 10 mg/10 mg ; 20 mg/10 mg et 40 mg/10mg

JUNALIZA®, en complément d'un régime alimentaire, est indiqué en traitement de substitution chez les adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non-familiale) ou une hyperlipidémie combinée (mixte), et adéquatement contrôlés avec les substances actives individuelles administrées de façon concomitante à la même posologie que dans l'association à dose fixe.

Médicament de deuxième intention*.

*HAS. Avis de la Commission de la Transparence de Junaliza - 19 juillet 2023.



Liste I. Agréé collectivités. Remboursement Sécurité Sociale 65%.

Pour une information complète sur JUNALIZA®, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit et l'avis de la Commission de la Transparence sur la base de données publique du médicament, en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

SERVIER