M. GENEST
Service de Cardiologie,
Centre Hospitalier,
PROVINS.

Pleins feux sur l'ESC 2006

Ce congrès qui vient de se tenir il y a quelques jours à Barcelone a connu deux temps très forts : d'une part, la confirmation de l'intérêt des antagonistes du système rénine-angiotensine dans l'insuffisance cardiaque (IC) à FE préservée avec l'étude PEP-CHF et, d'autre part, la grande polémique avec l'avertissement sévère lancé par S. Yusuf, grand maître des méta-analyses, sur les effets délétères à long terme des stents actifs implantés en excès.

PEP-CHF

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à FE préservée, jusqu'à présent limité aux résultats d'une seule étude, **PEP-CHF** vient de faire la preuve de l'intérêt du perindopril 4 mg.

L'étude, débutée en 2000, a inclus 852 patients, âgés de plus de 70 ans et traités par des diurétiques. 1 000 patients étaient prévus dans le protocole, mais un recrutement long et particulièrement difficile explique cette différence. Les patients ont été randomisés en deux groupes, l'un recevant du perindopril à la dose de 4 mg après une dose test de 2 mg, et l'autre un placebo. Le suivi moyen a été de 26 mois.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : hospitalisation dans les 6 derniers mois, créatininémie < 200 μmoles/L et diagnostic échographique de dysfonction diastolique porté sur la présence d'au moins deux des quatre critères suivants : index de contractilité pariétale du VG compris entre 1,4 et 1,6, diamètre de l'OG > 25 mm/m^2, septum ou paroi postérieure de plus de 12 mm, altération du remplissage (au moins un des critères du groupe ESC de 1998).

Précisons d'emblée que le critère primaire associant mortalité toutes causes et hospitalisations pour poussée d'insuffisance car-

diaque ne différait pas entre les deux groupes à la fin de l'étude. Plusieurs limitations méthodologiques expliquent ce résultat : si l'étude avait été prévue sur 1 an, elle a en fait été prolongée à 26 mois en moyenne, du fait d'un recrutement plus long que prévu et d'un taux d'événement plus faible. A 18 mois, le double aveugle a été levé et de nombreux patients dans chacun des bras ont été traités en ouvert par un IEC (40 % dans le groupe perindopril et 36 % dans le groupe placebo), ce qui a donc diminuné fortement la puissance de l'étude. En revanche, à 1 an, période véritable d'analyse en double aveugle, l'analyse des critères secondaires met en évidence une baisse significative de 31 % des événements constituant le critère primaire, mais pris isolément. Si la mortalité toutes causes était quasi identique dans les deux groupes évalués, il existait une baisse importante et significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 37 %. Parmi les autres critères secondaires, la classe NYHA et le test de marche de 6 mn s'amélioraient aussi de façon significative.

Dans le rationnel de l'étude, il était estimé que le pronostic de l'IC à FE préservée est proche de celui des FE altérées, ce qui est en fait discuté et varie selon les études. Récemment, en juillet 2006, Bhatia *et al*. montraient que le pronostic de patients ayant une IC à FE altérée était identique à celui des patients à FE altérée (R. Bhatia, J. Tu, D. Lee *et al*. *N Engl J Med,* 2006 ; 355 : 260-9), mais en réalité les définitions de la FE préservée varient, et une sous-étude de CHARM proposait d'affiner la définition en choisissant une valeur seuil de FE de 45 % (S. Solomon, N. Anavekar, H. Skali *et al*. *Circulation,* 2005 ; 112 : 3 738-44), le risque de mortalité toutes causes ne se modifiant plus au-dessus de 45 % alors qu'au-dessous il augmenterait de 39 % pour chaque réduction de 10 % de la FE. En fait, le plus souvent, le risque de mortalité de l'IC à FE préservée est évalué à la moitié de celui de l'IC systolique. Ces différences tiennent peut-être aussi aux patients inclus. En effet, qu'y a-t-il de commun entre un patient en poussée d'IC unique sur FA ou surinfection bronchique et l'HVG majeure à dyspnée continue ? Enfin, et cela ne facilite certainement pas les choses, les formes à FE préservée peuvent évoluer rapidement vers des FE altérées, sans qu'il existe obligatoirement un événement pouvant expliquer cette dégradation (J. Cahill, E. Ryan, B. Travers *et al*. *Int J Cardiol,* 2005 ; 106 : 95-102).

Il n'en reste pas moins que le problème est d'importance, puisque non seulement les IC à FE préservée représentent dans la plupart des études 50 % des IC, mais surtout que la prévalence de l'insuffisance cardiaque à FE préservée a augmenté durant les 15 dernières années alors que son pronostic reste identique (T. Owan, D. Hodge, R. Herges *et al*. *N Engl J Med,* 2006 ; 355 : 251-9).

Outre le traitement diurétique symptomatique, le traitement de l'IC à FE préservée reposait à ce jour sur les résultats de CHARM-Preserved (*Lancet*, 2003), premier grand essai consacré à ce type d'IC qui a montré, chez 3 023 patients suivis pendant 36,6 mois, une diminution des hospitalisations sous candésartan 32 mg sans effet sur le critère primaire composé des décès cardiovasculaires et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Les résultats d'I-Preserve avec l'irbésartan viendront compléter fin 2007 ou en 2008 ce panorama. Pour mémoire, rappelons que ni la digoxine dans une étude rétrospective de DIG (A. Ahmed, M. Rich, J. Fleg *et al*. *Circulation*, 2006 ; 114 : 397-403), ni le nébivolol dans l'étude SENIORS (M. Flather, M. Shibata, A. Coats *et al*. *Eur Heart J*, 2005 ; 26 : 215-25) qui ne comportait finalement que peu de FE préservée ne permettent d'envisager d'autres thérapeutiques.

PEP-CHF montre donc que le perindopril à doses même modérées (la moitié de la dose usuelle dans l'IC systolique, à comparer aux 32 mg de candésartan nécessaires dans CHARM-Preserved) permet d'améliorer les signes fonctionnels et le nombre d'hospitalisations dans l'insuffisance cardiaque à FE préservée, problème croissant et grave de Santé publique, avec un coût de traitement a priori moindre. L'analyse plus complète de la publication de l'étude montre un résultat significatif sur le critère associant mortalité cardiovasculaire et hospitalisations pour insuffisance cardiaque, avec une diminution de 38 % ($p = 0{,}018$). Les auteurs notent de façon intéressante que ce critère est en fait le critère primaire de l'étude CHARM-Preserved.

STENTS ACTIFS : LA POLEMIQUE

BASKET-LATE a analysé le suivi à long terme de l'étude initiale qui avait inclus entre mai 2003 et mai 2004 tous les patients stentés à l'hôpital universitaire de Bâle, répartis de façon aléatoire entre stents Cypher ou Taxus et stent nu de 3e génération. Cette étude remettait déjà en cause le rapport coût/efficacité dans le monde réel des stents actifs chez les patients tout-venant, contrairement aux études précédentes dans lesquelles les patients étaient très sélectionnés. Les auteurs concluaient en indiquant que les stents actifs devaient être réservés aux patients à haut risque (A. Kaiser, H. Brunner-La Rocca, P. Buser *et al*. *Lancet,* 2005 ; 366 : 921-9). Seuls les patients ayant reçu un stent sur un vaisseau de moins de 3 mm ou lors d'une dilatation sur pontage tiraient parti des stents actifs sur le critère décès, IDM ou nécessité de nouvelle revascularisation, les patients dilatés recevant un stent actif sur de plus gros vaisseaux avaient même une tendance à une aggravation du pronostic.

En France, aujourd'hui, près de 60 % des stents implantés sont actifs et ce pourcentage atteint plus de 90 % aux Etats-Unis ou en Suisse, soit au total plus de 6 millions de patients porteurs d'un stent dans le monde.

Plus grave, Camenzind *et al*. ont repris l'ensemble des essais avec stent actif en se focalisant sur la survenue des décès ou des IDM (avec en arrière-pensée les fameuses thromboses tardives), et les résultats sur le suivi maximal disponible actuellement, c'est-à-dire 4 ans, montrent des incidences de décès ou d'IDM significativement plus élevées sous sirolimus que sous stent nu (6,3 %/3,9 %), avec une tendance à l'augmentation avec le temps. En revanche, on ne note pas de différence notable entre paclitaxel et stent nu (2,6 %/2,3 %). Une seconde méta-analyse, celle de Nordmann, portait sur les décès cardiaques ou non et, à 4 ans, la mortalité, qu'elle soit ou non cardiaque, était plus élevée sous stent actif avec, parmi les décès non cardiaques, un excès significatif de cancers divers et, là encore, une tendance à l'augmentation avec le temps. On notera néanmoins que ces cancers représentaient 15/36 décès non cardiaques, d'où la nécessité d'une méta-analyse complète pour dégager un résultat significatif. A noter également dans cette méta-analyse la forte incidence des infections.

C'est dans ce contexte que S. Yusuf, intervenant en tant que commentateur, a porté une charge en règle non seulement contre les stents actifs mais aussi contre les dilatations en général qu'il qualifie, en dehors d'un contexte de coronaropathie aiguë sévère, de traitement antalgique et temporaire sans effet sur la mortalité ou les récidives, contrairement au traitement médical ou au pontage, le meilleur moyen de prévention de la resténose étant de ne pas faire de dilatations. J. Marco, modérateur de la session, a conclu en disant que ces méta-analyses ne pouvaient mettre en cause les bénéfices des stents, mais devaient inciter à une utilisation prudente des stents actifs de première génération.

Il est vrai que ces stents, en annulant presque le problème de la resténose, ont suscité un enthousiasme qui a fait oublier qu'elle survenait exceptionnellement sous forme de syndrome coronaire aigu, qu'elle n'était pas forcément symptomatique et de loin, qu'en l'absence de symptômes ou d'ischémie sévère une nouvelle dilatation n'était pas nécessaire et que la resténose disparaissait le plus souvent spontanément, après quelques années. Enfin, aucune étude avec stent actif n'a montré de bénéfice sur la mortalité ni les IDM, seuls des critères composés de ces objectifs associés à la resténose ont été positifs, mais probablement uniquement grâce à l'effet bénéfique sur la resténose. Le "tout stent actif" semblerait donc inutile, cher et peut-être discrètement délétère (augmentation certes significative mais sur un tout petit nombre absolu d'événements). Finalement, on aurait peut-être tendance à trouver du bon aux critères très stricts de remboursement initialement édictés par la Sécurité sociale (IVA proximale, diabète, pas plus de 3 par patient, etc.).

AUTRES ETUDES

>>> L'étude **EUROACTION,** menée chez 10 000 coronariens ou patients à haut risque, montrait que les objectifs de prévention secondaire étaient atteignables en pratique quotidienne, ce qui est en soi un excellent résultat. Par ailleurs, il faut noter que le programme d'intervention incluant infirmières, diététiciennes et autres (formées spécialement… 5 jours !) était plus efficace que la prise en charge usuelle. Malheureusement, dans la présentation de cette étude lors du congrès, la prise en charge dite usuelle n'a pas été clairement définie, on attendra donc la publication des résultats pour tirer des conclusions définitives.

>>> La curieuse étude **ACCLAIM,** réalisée dans le contexte de la théorie inflammatoire/immune de l'athérome a évalué le système Celacade chez 2 426 insuffisants cardiaques systoliques dont les cellules sanguines exposées à un stress oxydatif étaient réinjectées itérativement par voie intramusculaire. A 15 mois, seul un sous-groupe préspécifié de moins de 30 % des patients comprenant des CMD idiopathiques et/ou peu évoluées (NYHA stade II) en ont tiré un bénéfice… A suivre.

>>> L'étude **HHH** a exploré la surveillance à distance des insuffisants cardiaques systoliques en comparant des témoins à des patients suivis par des appels téléphoniques réguliers seuls ou associés à une transmission du poids, de la TA, du score de dyspnée ou d'œdèmes, voire à télétransmission périodique d'enregistrement du holter et de l'activité physique et respiratoire. Finalement, il s'agissait essentiellement d'une étude de faisabilité, et effectivement 90 % des patients ont été capables d'installer eux-mêmes avec succès à leur domicile les équipements d'enregistrement et de transmission. La pratique quotidienne conduit à suspecter ces patients d'avoir été très soigneusement sélectionnés. HHH a permis également de confirmer la prévalence du syndrome d'apnées du sommeil couramment retrouvée dans cette pathologie, ici de l'ordre de 55 à 58 %.

>>> L'étude **TROICA** a évalué la thrombolyse par ténectéplase en bolus vs placebo dans les 10 minutes suivant un arrêt cardiaque extra-hospitalier. L'étude a été arrêtée prématurément,

après l'inclusion de 1 050 patients (sur les 1 300 prévus), l'absence de bénéfice à ce stade rendant inutile la prolongation du recrutement. Les patients avaient cependant une évolution plutôt favorable, avec une survie à 30 jours de 18,2 % sous ténectéplase contre 20,2 % sous placebo, différence non significative mais valeur absolue élevée sans doute en rapport avec le fait que seuls des patients vus très précocement étaient inclus.

>>> L'étude **VIAMI** s'est intéressée aux 20 à 30 % de patients présentant un angor ou une ischémie menaçante après fibrinolyse liés à une sténose résiduelle en les détectant par écho-dobutamine avec réalisation angioplastie uniquement en cas de mise en évidence d'une viabilité myocardique dans le territoire infarci. Sur une population de patients fibrinolysés, 75 n'avaient pas de viabilité et les 216 patients avec viabilité ont été aléatoirement répartis entre traitement invasif ou conservateur. A 6 mois, la survie sans événement était significativement meilleure en cas d'angioplastie qu'en cas de traitement médical (15,5/6,6 % d'événements à 6 mois). L'écho-dobu est donc un excellent moyen de détecter les patients qui tireront bénéfice de l'angioplastie, puisqu'en cas de viabilité le bénéfice de l'angioplastie est établi.

>>> L'étude **WAVE** a inclus des patients vasculaires, c'est-à-dire des artéritiques ou des patients porteurs de sténoses carotidiennes. 2 161 patients traités par 81 à 325 mg d'aspirine ont été répartis entre AVK visant un INR compris entre 2 et 3 vs aspirine seule. Après plus de 3 ans de suivi, le seul critère modifié par l'AVK (mais il augmentait très significativement) est le risque d'hémorragies majeures et mortelles.

>>> Le registre **RIVIERA**, commenté par G. Montalescot, portait sur l'anticoagulation intraveineuse dans le monde réel lors d'angioplasties électives ou au stade aigu chez 7 962 patients consécutifs de 144 hôpitaux répartis dans 23 pays. Ce registre a retrouvé des décès hospitaliers de l'ordre de 0,3 %, des taux d'IDM de 1 % et des saignements majeurs d'environ 0,3 %, c'est-à-dire des incidences actuelles inférieures à celles habituellement décrites. Les statines, les thiénopyridines et l'énoxaparine étaient associées à moins d'événements ischémiques, tandis que les anti-GP IIb/IIIa, les héparines non fractionnées et l'énoxaparine étaient associés à plus de saignements. Enfin, la voie radiale réduisait les événements ischémiques et les saignements par rapport à la voie fémorale.

>>> **SPIRIT-II** était une étude de phase II du stent actif à l'évérolimus, molécule validée par l'étude XIENCE V qui montrait que les résultats tardifs sur la prolifération et/ou le remodelage artériel étaient meilleurs avec ce nouveau stent qu'avec le stent au sirolimus. SPIRIT-II prend tout son intérêt à la lecture des lignes qui précèdent. Lors de la présentation, S. Yusuf s'est publiquement interrogé sur le bien-fondé d'une étude sans critère clinique.

Plus de révolutionnaires à Barcelone du moins cette année, mais de quoi modifier la pratique quotidienne dans l'insuffisance cardiaque à FE préservée et du spectacle à défaut de vraie guerre civile sur fond de probables excès d'indications avec les stents actifs. On y retournerait pour bien moins que cela. ■