

BILLET DU MOIS

AHA : la fin du triple A ?



→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Le congrès de l'*American Heart Association* (AHA) qui vient de se tenir à Orlando a été marqué par quatre éléments principaux :

>>> Une participation cardiologique relativement faible, et notamment une présence réduite des cardiologues français.

>>> Un certain "étonnement" d'avoir pu disposer, quelques heures avant les sessions spécifiques dédiées aux essais cliniques, des résultats de certaines études, soit par l'intégralité de leur publication dans le *New England Journal of Medicine*, le *JAMA* ou *Circulation* "on line", soit par la mise à disposition sur des sites Internet dédiés de leurs comptes rendus, voire parfois de l'intégralité des diapositives des présentations (en PDF ou parfois même en format Power-Point).

>>> Le fait qu'une des rares études susceptibles de modifier la pratique – l'étude ATLAS ACS 2 TIMI 51 – parce que positive et témoignant d'une avancée réelle, soulève plusieurs interrogations. Ces questions feront que les résultats pourraient ne pas être admis comme valides ou applicables par tous en pratique.

>>> Et enfin, le fait, que la plus grande partie des études présentées ont eu un résultat neutre, sinon négatif, comme ce fut le cas de l'évaluation de la dronédarone, dans l'étude PALLAS, chez des patients en fibrillation atriale permanente et ayant, dans la majorité des cas, une cardiopathie sous-jacente.

Une participation cardiologique relativement faible

Depuis quelques années, il est difficile de connaître la réelle participation cardiologique aux congrès de l'ACC et de l'AHA. Auparavant, les quotidiens distribués lors de ces congrès fournissaient des chiffres de participation mais, aujourd'hui, ceux-ci ne sont plus communiqués. Bien que la participation soit donc difficile à évaluer, tout indique qu'elle est diminuée depuis 10 ans. Surtout, il est perceptible que la participation des cardiologues français est devenue faible. Il y aurait eu, pour cette édition 2011, environ 200 cardiologues français. Il y a 10 ans, il y en avait 3 à 4 fois plus. Entre temps, sont passés le 11 septembre augmentant la durée des formalités douanières et la crise économique qui amplifie les difficultés de l'industrie pharmaceutique.

Des résultats disponibles avant l'heure

Surprise, la première session d'essais cliniques importants a eu lieu le dimanche après-midi, mais, dès le dimanche midi, les résultats des études présentées étaient disponibles sur plusieurs sites Internet avec, pour certaines, l'intégralité des diapositives qui allaient être présentées en avant-première quelques heures plus tard.

Si disposer des détails de ces études a un intérêt permettant de nourrir la réflexion et l'analyse, on peut y voir deux inconvénients : d'une part, cela rompt le charme de la découverte en commun de résultats parfois très attendus, et d'autre part cela n'incite pas vraiment à faire une dizaine d'heures de transport pour découvrir des résultats disponibles au bout d'un clic d'ordinateur.

A ce jeu-là, l'AHA va-t-il perdre son triple A ? Ou l'envie de discuter à chaud et en commun de résultats l'emportera-t-elle sur la possibilité d'analyse des études depuis son bureau ou son domicile ?

La principale étude et ses paradoxes

Il ne fait aucun doute que l'étude ATLAS ACS 2 TIMI 51 a été l'étude importante présentée lors de ce congrès. Pourquoi ? Parce qu'elle a montré qu'il est possible de réduire la mortalité totale de patients ayant eu un syndrome coronaire aigu. Comment ? En prescrivant assez précocement (en moyenne au 5^e jour après l'admission hospitalière) et pendant 2 ans, un nouvel anticoagulant, le rivaroxaban EN PLUS d'un traitement comprenant de l'aspirine et du clopidogrel.

Incontestablement, il s'agit d'une avancée, mais... cette étude suscite de nombreuses questions résultant des paradoxes qu'elle met en évidence :

– **premier paradoxe** : deux doses de rivaroxaban ont été évaluées contre placebo : une très faible dose : 2,5 mg deux fois par jour ; et une faible dose : 5 mg, deux fois par jour. Or, c'est avec la plus faible dose qu'il a été observé une réduction de la mortalité totale et cardiovasculaire, et non avec la dose plus élevée,

BILLET DU MOIS

– **deuxième paradoxe** : avec la plus faible dose, si la réduction de la mortalité cardiovasculaire est significative, il n'y a pas de réduction significative des infarctus du myocarde, alors qu'avec la dose plus élevée, il y a une réduction significative des infarctus du myocarde mais pas de la mortalité cardiovasculaire.

– **dernier paradoxe** : en juillet 2011, était publiée dans le *New England Journal of Medicine*, l'étude APPRAISE 2 qui, elle aussi, évaluait dans le syndrome coronaire aigu un nouvel anticoagulant, l'apixaban. Or, cette étude n'a mis en évidence aucun bénéfice du traitement, alors que les patients de cette étude avaient un taux d'événements cardiovasculaires majeurs plus élevé que ceux de l'étude ATLAS ACS 2.

Questions annexes : quel aurait été le rapport bénéfice/risque du rivaroxaban si l'antiagrégant plaquettaire évalué avait été le ticagrelor ou le prasugrel, des traitements plus efficaces que le clopidogrel ? Chez quel type de patients sera-t-il possible d'envisager d'ajouter pendant 2 ans, un anticoagulant à deux antiagrégants plaquettaires ? Enfin, cette stratégie pourrait-elle être celle la plus utile chez les patients devant avoir un stent coronaire et ayant une fibrillation atriale ou la dose de l'anticoagulant est-elle insuffisante pour assurer une diminution du risque embolique propre à la fibrillation atriale ?

Et encore un grand nombre d'études sans résultat positif

En dehors de l'étude ATLAS ACS 2 qui constitue l'actualité de ce congrès, de nombreuses études n'ont pas permis d'enregistrer d'avancées sensibles pour la prise en charge des maladies cardiovasculaires.

>>> Ainsi, dans l'étude AIM HIGH, chez des patients en prévention secondaire traités par statine et ayant une HDL-cholestérol en moyenne à 0,34 g/L, un traitement par de l'acide nicotinique augmentant le HDL et diminuant les triglycérides ne modifie pas le pronostic. En 2011, il n'y a donc toujours pas de preuve que l'augmentation du HDL par un traitement pharmacologique diminue le risque cardiovasculaire.

>>> Ainsi, dans l'étude ADOPT, chez des patients à risque de phlébite et d'embolie pulmonaire lors d'une hospitalisation et au décours, un traitement anticoagulant prolongé pendant un mois n'est pas supérieur à un traitement prescrit pendant 6 jours pour diminuer le risque de phlébite et d'embolie pulmonaire.

>>> Ainsi, dans l'étude TRACER, un nouvel antiagrégant plaquettaire, antagoniste des récepteurs à la thrombine, ne modifie pas le pronostic de patients pris en charge pour un syndrome coronaire aigu et augmente le risque d'événements hémorragiques. Toutefois, ce traitement prescrit en plus de l'aspirine et du clopidogrel démontre qu'il peut diminuer l'incidence de certains événements ischémiques. Cette étude prouve donc un concept : un nouvel antiagrégant pourrait donc être bénéfique. Le laboratoire qui développe cette molécule devra donc décider s'il envisage une nouvelle étude comparant ce traitement à un antiagrégant de référence dans les syndromes coronaires aigus, plutôt que de l'évaluer en sus des antiagrégants.

>>> Ainsi, dans l'étude COPPS, un traitement par de la colchicine réduit le risque de péricardite et de fibrillation atriale après une chirurgie cardiaque, mais en étant prescrit à partir du 3^e jour postopératoire, alors que 50 % des fibrillations atriales enregistrées chez les

patients de l'étude l'auront été lors des 48 premières heures suivant la chirurgie.

>>> Ainsi, dans l'étude ELEVATE TIMI 56 conduite chez des sujets imparfaitement répondeurs au clopidogrel, c'est le triplement et non le doublement de la dose qui a permis d'obtenir une réponse antiagrégante équivalente à celle obtenue chez les bons répondeurs. Mais l'étude n'indique pas le rapport bénéfice-risque clinique d'une telle attitude.

>>> Enfin, dans l'étude PALLAS, la dronédarone multiplie pratiquement par deux le risque de tous les événements cardiovasculaires majeurs, dont les AVC, et par trois le risque de mort subite chez des patients ayant une fibrillation atriale permanente et une cardiopathie. On se croirait revenu en 1989 lorsqu'avaient été présentés les résultats de l'étude CAST. Cette étude pose une question majeure : est-ce le fait d'être en fibrillation atriale permanente ou celui d'avoir une cardiopathie qui augmente le risque d'événements cardiovasculaires lors de l'emploi de la dronédarone ? Dans la deuxième hypothèse, jusqu'à quel stade de cardiopathie serait-il permis de prescrire ce traitement ? Et donc, quel bilan complémentaire préalable à la prescription faut-il envisager ?

Un congrès toujours utile

Un des intérêts importants d'un congrès comme l'AHA (mais aussi comme l'ACC et de l'ESC) est de pouvoir confronter des points de vue et des analyses à chaud sur des éléments qui constituent l'actualité de la cardiologie. En cela, même avec une participation réduite, même en connaissant quelques heures avant les résultats des grandes études, ces congrès garderont dans le cœur des cardiologues leur triple A.