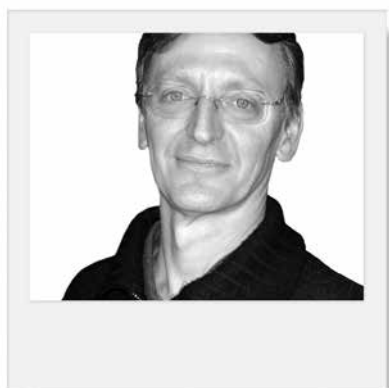


BILLET DU MOIS

ESC 2016 : quand négatif ne veut pas dire négatif...

*Moi, depuis tout petit, j'aime les questions
et les chemins qui mènent à leurs réponses.
Parfois d'ailleurs, je finis par ne connaître que le chemin.
Mais, ce n'est pas si grave :
j'ai déjà avancé...*
~ Philippe Claudel, *Le Rapport de Brodeck*.



→ **F. DIÉVERT**
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Lors des sessions scientifiques de 2016 de la Société européenne de cardiologie (ESC 2016), les résultats de plusieurs essais thérapeutiques ont été présentés et la plupart ont été dits “négatifs”, certains diront neutres. De fait, il est plus adapté de dire qu'ils n'ont pas confirmé l'hypothèse qu'ils évaluaient. Face à un tel résultat, neutre sur le critère principal, faut-il considérer d'emblée que le traitement évalué n'a pas de bénéfice ?

C'est une des questions qui a été débattue lors de l'ESC 2016 dans une session spécifique et qui est abordée dans deux articles du *New England Journal of Medicine*, l'un paru le 1^{er} septembre, l'autre le 7, l'un se demandant que faire lorsque l'étude est “négative” et lorsque l'étude est “positive”. Pour les auteurs de ces articles, Stuart J. Pocock et Gregg W. Stone, l'évaluation d'un traitement ne peut se résumer au résultat enregistré sur l'unique critère principal évalué dans un essai thérapeutique et l'ensemble des données disponibles doit être pris en compte. Un résultat positif peut ne pas valider l'hypothèse que l'étude évaluait pour diverses raisons, un résultat négatif peut être compatible avec l'utilité d'un traitement, car c'est une résultante de données qu'il faut prendre en compte.

C'est avec cette grille d'analyse qu'il est apparu pertinent d'analyser quelques implications pratiques de quatre essais thérapeutiques contrôlés ayant eu des résultats “négatifs” lors de l'ESC 2016 : les études DANISH, NorStent, SAVE et AMERICA.

Faut-il implanter un défibrillateur automatique dans l'insuffisance cardiaque non ischémique ?

Le vrai est trop simple, il faut toujours y arriver par le compliqué.
~ George Sand

1. Le paradoxe

Les recommandations des sociétés savantes proposent d'implanter un défibrillateur automatique implantable (DAI) chez les patients ayant une insuffisance cardiaque avec altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieure à

BILLET DU MOIS

35 % avec, pour les cardiopathies non ischémiques, une classe 1 et un niveau de preuve A en Amérique du Nord en 2013, et une classe 1 et un niveau de preuve B en Europe en 2016. Or, l'étude DANISH rapportée à l'ESC 2016 montre que ce traitement n'apporte pas de bénéfice chez les patients ayant une cardiopathie non ischémique.

2. Pourquoi avoir fait l'étude DANISH ?

Ses auteurs s'en sont expliqués dans plusieurs publications. Malgré le niveau des recommandations, de fait, il n'était pas démontré formellement au terme d'études de sous-groupes de grands essais thérapeutiques et d'essais spécifiques – comme l'étude DEFINITE – que l'implantation d'un DAI dans les cardiopathies non ischémiques prolongeait la survie, ce qui, au Danemark, pose des problèmes de prise en charge par les autorités de santé. Les auteurs ont donc voulu évaluer si le DAI améliorait le pronostic des cardiopathies non ischémiques afin de résoudre ce problème.

3. L'étude DANISH

L'étude DANISH a été un essai thérapeutique contrôlé et randomisé conduit en ouvert selon le modèle PROBE. Il a inclus 1 116 patients ayant une insuffisance cardiaque non ischémique. La moitié a eu un DAI, l'autre non. Au terme d'un suivi moyen de 68 mois, il n'y a pas eu de différence significative concernant l'incidence de la mortalité totale (critère primaire) entre les groupes (120 décès – soit 21,6 % – dans le groupe avec DAI et 131 décès – soit 23,4 % – dans le groupe contrôle; HR: 0,87; IC 95 % : 0,68-1,12; p = 0,28).

L'étude est donc "négative": elle ne démontre pas l'hypothèse qu'elle évaluait, à savoir que le DAI pourrait réduire la mortalité totale chez les patients ayant une insuffisance cardiaque de cause non ischémique avec une FEVG altérée. Des commentateurs ont avancé que la cause

de cet échec serait un manque de puissance de l'étude puisque le résultat "va dans la bonne direction" avec une réduction relative du risque de 13 %.

4. Cette étude a-t-elle une puissance inférieure à ce qu'elle avait prévu ?

Non. L'hypothèse évaluée était plausible conformément aux données préalables disponibles. Une méta-analyse des essais thérapeutiques contrôlés, publiée en 2011 dans l'*European Heart Journal*, montrait que le DAI réduisait la mortalité totale de 26 % (RR: 0,74; IC 95 % : 0,59-0,93) chez les patients ayant une cardiopathie non ischémique et que cet effet était homogène, que la cardiopathie fût ischémique ou non. Cette méta-analyse a colligé les données de 1 457 patients, issues de sous-groupes d'essais thérapeutiques contrôlés ou d'essais spécifiquement conduits chez des patients ayant une cardiopathie non ischémique, et le total des décès était de 259. Dans aucun de ces sous-groupes et/ou essais, il n'avait été enregistré de diminution significative de la mortalité totale, ce qui a fait dire à certains observateurs que le bénéfice du DAI n'était pas considéré comme affirmé. Dans la méta-analyse, la réduction de mortalité totale était essentiellement due à une réduction de la mort subite de 50 à 60 % en valeur relative. Les auteurs de l'étude DANISH envisageaient donc qu'il serait possible de démontrer une réduction relative du risque de décès de 25 % avec une puissance de 80 % et, pour cela, il fallait donc obtenir 246 décès dans l'étude. Il y en a eu 251. L'hypothèse, telle qu'elle a été posée par les auteurs de l'étude DANISH, n'est donc pas validée.

5. Comment expliquer un résultat non conforme aux attentes ?

>>> Un premier mode de réflexion (entendu chez des commentateurs présents à l'ESC) consiste à envisager que le substrat anatomique à l'origine de la mort subite – événement prévenu par le DAI – n'est pas le même dans les cardiopathies

ischémiques et non ischémiques, et donc que le DAI préviendrait la mort subite dans la cardiopathie ischémique mais pas dans la cardiopathie non ischémique. Ce mode de réflexion ne paraît pas approprié aux données disponibles: les patients du groupe contrôle de l'étude DANISH ont bien eu des morts subites (46 événements, soit 8,2 % en 5,6 ans) et cet événement a été réduit significativement dans le groupe ayant eu un DAI (24 événements, soit 4,3 %; HR: 0,50; IC 95 % : 0,31-0,82; p = 0,005 [la valeur de p est compatible avec un effet significatif en utilisant la correction de Bonferroni pour les critères secondaires évalués]). Ce résultat permet par ailleurs de constater que, si le DAI réduit de moitié l'incidence de la mort subite, il ne la réduit cependant pas à zéro.

>>> Le second mode de réflexion consiste à analyser les conditions pouvant permettre de réduire la mortalité totale en réduisant la mort subite. En d'autres termes: est-ce que l'incidence de la mort subite est suffisamment élevée, comme modalité de décès chez ce type de patient, pour que sa réduction de moitié influence significativement la mortalité totale ?

Dans le groupe contrôle, il y a eu 131 décès, autrement dit 23,4 % des patients sont décédés au fil du suivi, dont 46 (8,2 %) de mort subite: en d'autres termes, les morts subites ont été la cause de 35,11 % des décès. Pour démontrer que le DAI permet de réduire de 25 % l'incidence des décès, sachant qu'il réduit la mort subite de 50 %, il aurait fallu soit que la part des morts subites dans les causes de décès soit plus importante que celle constatée dans DANISH, soit conduire une étude totalisant de 50 % à 3 fois plus de décès (selon les causes de mort subite) que l'étude DANISH n'en a totalisé, et cela en augmentant la taille de la population étudiée ou en prolongeant le suivi.

L'étude DANISH, tout en étant négative, n'exclue donc pas la possibilité d'un

bénéfice du DAI dans l'insuffisance cardiaque non ischémique : elle n'a sans doute pas la possibilité de valider l'hypothèse car les données épidémiologiques de l'insuffisance cardiaque ont probablement évolué depuis les premières études ayant évalué le DAI. Si l'on retient cette analyse comme valide, cela conduit à plusieurs réflexions :

>>> La première est qu'il reste utile d'effectuer une nouvelle étude prenant en compte ces nouvelles données pour valider ou non l'hypothèse d'un bénéfice du DAI à réduire la mortalité totale chez ce type de patient.

>>> La deuxième concerne le nombre de patients qu'il faudrait traiter pour éviter un décès : si l'incidence de la mort subite est faible (en l'occurrence de 1,44 % par an), qu'elle est réduite de 50 % par le DAI et que cette diminution peut entraîner une réduction de 25 % de la mortalité totale (elle-même étant de 4,12 % par an dans le groupe contrôle), il faudra traiter près de 100 patients par an pour éviter un décès et 138 patients par an pour éviter une mort subite. Le prix moyen d'un DAI étant de l'ordre de 15 000 €, le coût d'un décès évité par an sera donc de 1 500 000 € et celui d'une mort subite évitée par an de 2 070 000 €.

>>> La troisième est qu'il est possible que l'amélioration du traitement de l'insuffisance cardiaque, en termes de recours à des traitements pharmacologiques efficaces et à la resynchronisation, permette maintenant d'obtenir une telle diminution de la mortalité totale et subite qu'il devient difficile d'effectuer une étude suffisamment puissante pour évaluer le bénéfice du DAI. Ce qui pose deux questions :

- les études ayant validé le DAI il y a plus de 10 ans auraient-elles des résultats reproductibles aujourd'hui ?
- si l'incidence de la mort subite est très faible, le DAI doit-il être implanté systématiquement (et ce, notamment, vu le coût engagé pour éviter un décès) ?

En fait, une incidence de mort subite de 1,4 % par an indique que, dans plus de 98 % des cas, l'implantation d'un DAI ne sera pas utile. Dès lors, à partir des données complémentaires de l'essai et/ou à partir de registres de patients insuffisants cardiaques, doit-on déterminer quels sont les patients les plus à risque de mort subite et n'implanter que ceux-là ? Ou faut-il juger qu'à partir du moment où il est possible de réduire le risque de mort subite, le DAI est éthiquement nécessaire, même s'il est économiquement peu raisonnable ?

6. Conclusion

Dans l'insuffisance cardiaque non ischémique, sous traitement optimal, l'incidence de la mort subite est devenue très faible. Bien qu'elle soit significativement réduite par le DAI, cela a deux conséquences :

- une difficulté plus importante qu'envisagée à démontrer que le DAI peut réduire la mortalité totale ;
- un coût devenu très important pour éviter un décès.

Ces éléments amènent à la conclusion que l'indication du DAI dans cette maladie devra probablement être guidée par des marqueurs de mort subite.

Les stents coronaires non actifs sont-ils aussi efficaces que les stents coronaires actifs ?

L'ennui avec la vérité, c'est qu'il y en a toujours plusieurs en même temps et qu'elles ne sont jamais pareilles. C'est pourquoi les humains se disputent. S'il y en avait une seule, on serait plus tranquille.

~ Franz-Olivier Giesbert

1. Le paradoxe

Les stents coronaires actifs sont utilisés chez 74 % des patients ayant une

angioplastie coronaire en France (données de la HAS en juin 2016 relatives à l'année 2014) alors que l'étude NorStent rapportée à l'ESC 2016 montre qu'ils n'apportent pas de bénéfice clinique supérieur à l'utilisation d'un stent nu.

2. Pourquoi avoir fait l'étude NorStent ?

Alors que les stents actifs commencent à être largement utilisés en première partie des années 2000, en 2006, plusieurs données ont indiqué que le risque de thrombose de ces stents était supérieur à celui des stents nus et que ces thromboses étaient létales dans un nombre élevé de cas. L'étude NorStent a donc été conduite pour évaluer si l'utilisation d'un stent actif par rapport à celle d'un stent nu modifiait le pronostic coronaire de patients ayant une maladie coronaire.

3. L'étude NorStent

L'étude NorStent a été un essai thérapeutique contrôlé, randomisé, conduit en simple aveugle (selon le modèle PROBE) chez des patients devant avoir une angioplastie coronaire des artères natives ou des pontages coronaires pour une maladie coronaire (stable ou non). Les 9 013 patients inclus ont été randomisés pour que l'angioplastie soit effectuée soit avec un stent actif de deuxième génération (groupe évalué), soit avec un stent nu (groupe contrôle). Au terme du suivi de 6 ans, 643 patients (16,6 %) ont eu un événement du critère primaire (décès ou IDM non fatal) dans le groupe avec stent actif et 656 (17,1 %) dans le groupe avec stent nu, sans différence significative entre les groupes (HR : 0,98 ; IC 95 % : 0,88-1,09 ; p = 0,66).

4. L'étude NorStent avait-elle la puissance suffisante ?

L'étude NorStent avait comme hypothèse de démontrer que le stent actif

BILLET DU MOIS

permettrait de réduire de 3 % en valeur absolue (avec une puissance de 93 %) ou de 2 % (avec une puissance de 65 %) l'incidence des événements du critère primaire, en postulant que l'incidence de ces événements serait de 17 % dans le groupe avec stent nu à 5 ans. La survenue d'un taux moindre d'événements a conduit à augmenter le nombre de patients et à prolonger le suivi. L'incidence des événements a donc atteint celle souhaitée et l'hypothèse évaluée n'est donc pas validée.

5. Le débat est-il clos ? Le stent actif ne fait-il donc pas mieux que le stent nu ?

En d'autres termes, quelle est l'utilité des stents actifs par rapport aux stents nus, sachant que les premiers coûtent 860 € par unité et les seconds 500 € par unité (les stents actifs étant donc 72 % plus chers que les stents nus).

En fait, le débat n'est pas clos. Toutes les études disponibles comparant stents nus et actifs (avec des effectifs et des suivis moins importants) ont conclu que les stents actifs ne réduisent ni la mortalité totale ni les IDM (infarctus du myocarde) par rapport aux stents nus. Dans quelques cas, une réduction des IDM a pu toutefois être mise en évidence, mais elle n'est pas concordante dans les essais. Cette étude ne fait que confirmer une donnée acquise. Alors, qu'est-ce qui fait la différence entre ces deux types de stents ?

Jusqu'à présent il était acquis que le taux de resténose était moindre avec les stents actifs alors que le risque de thrombose de stent était supérieur avec ces mêmes stents par rapport aux stents nus. Que nous apprend l'étude NorStent sur ces deux points ? Elle nous indique que, dans le groupe avec stent actif (par rapport au groupe avec stent nu), il y a eu significativement moins de nécessité de nouvelles revascularisations coronaires

(16,5 % vs 19,8 % ; HR : 0,76 ; IC 95 % : 0,69-0,85 ; $p < 0,001$) et, surprise, moins de thromboses de stent (0,8 % vs 1,2 % ; $p = 0,0498$).

L'étude confirme donc que l'incidence des nouvelles revascularisations est plus faible avec un stent actif qu'avec un stent nu (et la valeur de p en utilisant la correction de Bonferroni est compatible avec un effet significatif). La différence absolue de risque est de 3,3 % : il faut donc traiter 30 patients avec un stent actif pour éviter une nouvelle revascularisation en 5 ans. En termes économiques, le prix à payer en France (prenant en compte la différence moyenne de prix entre stent actif et stent nu) pour éviter une nouvelle revascularisation en 6 ans lorsqu'on utilise un stent actif plutôt qu'un stent nu est donc de 10 800 €. Ce surcoût et cette diminution du risque de nouvelle revascularisation n'influencent toutefois pas le pronostic coronaire global des patients.

Cette étude contient aussi deux résultats peu attendus :

>>> Le premier est que l'incidence des thromboses de stent est inférieure sous stent actif (par rapport au stent nu) et que la valeur de p telle qu'elle est indiquée peut sembler en faveur d'une différence significative. Mais, de fait, le résultat concernant ce critère doit être considéré comme indicatif (la valeur de p n'est pas compatible avec un effet significatif et l'incidence des événements a été faible, à savoir 50 dans un groupe et 32 dans l'autre). L'élément intéressant est que l'incidence des thromboses de stent est faible (moins de 0,2 % par an) et qu'elle n'apparaît pas augmentée par rapport à celle observée avec les stents nus lorsqu'un stent actif de deuxième génération est utilisé.

>>> Le second est la faible différence absolue entre les groupes concernant l'incidence des nouvelles revasculari-

sations : 3,3 %. Pour mémoire, lorsque les premiers stents actifs ont été disponibles, une des principales méta-analyses publiées (*Lancet*, 2011) les comparant aux stents nus indiquait un taux de nouvelles revascularisations de 19 % sous stents nus et de 6,8 à 8,9 % sous stents actifs, soit une différence absolue de risque de plus de 10 %. La différence absolue étant nettement moindre dans l'étude NorStent, il est donc logique de conclure que l'incidence de la resténose sous stents nus s'est rapprochée de celle obtenue sous stents actifs.

6. Conclusion

Par conséquent, l'étude NorStent indique que, hors cas particuliers de haut risque de resténose, le stent nu est une option très compétitive, notamment en termes économiques, par rapport aux stents actifs.

La ventilation en pression positive continue est-elle utile chez les patients ayant un SAOS ?

*Il y a une chaîne météo maintenant.
C'est une chaîne qui donne le temps
vingt-quatre heures sur vingt-quatre.
Quand j'étais gamin, il existait déjà un
truc de ce genre-là.
Ça s'appelait la fenêtre.
~ Dan Spencer*

1. Le paradoxe

Les patients ayant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) ont un risque cardiovasculaire (CV) élevé et ce risque est d'autant plus élevé que l'index apnées/hypopnées (IAH) est élevé. L'étude SAVE montre cependant que l'appareillage de patients ayant un SAOS avec une ventilation à pression positive continue (CPAP) ne réduit pas le risque d'événements CV majeurs.

2. Pourquoi avoir effectué l'étude SAVE ?

En 2014, la HAS indiquait dans un rapport spécifique : *“la ventilation avec CPAP est recommandée en première intention lorsque l'IAH est supérieur à 30, et lorsque l'IAH est compris entre 15 et 30, en présence d'un sommeil de mauvaise qualité (au moins 10 micro-éveils par heure de sommeil) ou d'une maladie cardiovasculaire grave associée (hypertension artérielle résistante, fibrillation auriculaire récidivante, insuffisance ventriculaire gauche sévère ou maladie coronaire mal contrôlée, antécédent d'accident vasculaire cérébral)”*. Cet avis français est concordant avec une pratique commune dans de nombreux pays : si la CPAP doit être proposée en cas de retentissement du SAOS en termes de fatigue et d'endormissement, elle peut aussi l'être chez des patients peu – voire pas – symptomatiques dès lors qu'ils ont une maladie CV. Cette stratégie thérapeutique est-elle réellement bénéfique ? En d'autres termes, diminue-t-elle le risque d'événements CV ?

3. L'étude SAVE

L'étude SAVE a été un essai thérapeutique randomisé et contrôlé conduit en ouvert chez 2717 patients âgés de 45 à 75 ans, ayant un SAOS modéré à sévère défini par un IAH supérieur à 30 par heure et ayant une maladie CV, coronaire ou cérébrovasculaire. Les patients ont été randomisés pour avoir une ventilation par CPAP pendant leur sommeil ou avoir des soins usuels. Au terme d'un suivi moyen de 3,7 ans, un événement du critère primaire (décès CV, IDM ou AVC) est survenu chez 229 patients (17,0 %) du groupe sous CPAP et chez 207 patients (15,4 %) du groupe contrôle, sans différence significative entre les groupes (HR : 1,10 ; IC 95 % : 0,91-1,32 ; p = 0,34). Aucun des événements évalués dans le critère primaire, pris isolément, de même que

la survenue d'une insuffisance cardiaque ou d'une fibrillation atriale n'ont été différents entre les groupes. La pression artérielle systolique à la fin de l'étude n'a pas été différente non plus entre les groupes comparés.

4. Cette étude a-t-elle eu une puissance suffisante ?

L'étude avait un protocole de supériorité espérant démontrer une réduction relative du risque de 20 % (avec une puissance de 80 % et un risque alpha bilatéral à 0,05). Le calcul de puissance a été fait sur une base de survenue de 533 événements et il en est survenu 436. Cette perte de puissance autorise toutefois à conclure qu'il est peu probable que la CPAP puisse diminuer le risque d'événements CV majeurs chez des patients en prévention CV secondaire ayant un SAOS.

5. Faut-il dès lors ne plus proposer la CPAP aux patients ayant un SAOS ?

Il est raisonnable de conclure que la réponse est non, mais uniquement si le patient est symptomatique, c'est-à-dire si son SAOS retentit sur sa qualité de vie, avec une fatigue et des endormissements. En effet, tant les études antérieures que l'étude SAVE démontrent que la CPAP diminue ces symptômes et réduit le risque de dépression. L'apport de l'étude SAVE consiste à démontrer que la CPAP ne réduit pas les événements CV ni la pression artérielle (bien que celle-ci soit dans les valeurs normales à l'inclusion).

6. Conclusion

Chez les patients n'ayant pas de symptômes pouvant être attribués à un SAOS, le dépistage d'un SAOS dans l'objectif d'améliorer le pronostic cardiovasculaire – voire de diminuer la pression artérielle – n'est pas indiqué. Contrairement à un message devenant progressivement une antienne, le SAOS ne doit pas être

considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire, mais comme un marqueur de risque cardiovasculaire.

Faut-il dépister les autres atteintes athéromateuses périphériques chez les coronariens ?

Bien poser les questions, c'est tout un art. Où tout dépend, bien sûr, de la réponse que l'on veut obtenir.
~ André Frossard, *Les Pensées*.

1. Le paradoxe

L'existence d'une atteinte athéromateuse périphérique (carotide, aorte abdominale ou artères des membres inférieurs) est associée à un risque CV augmenté par rapport à son absence chez les patients ayant une maladie coronaire. L'étude AMERICA montre cependant que le dépistage de ces atteintes en vue d'une prise en charge spécifique ne modifie pas le pronostic de patients ayant une maladie coronaire.

2. Pourquoi cette étude ?

Les recommandations pour la prise en charge de la maladie coronaire de l'ESC en 2013 proposaient qu'un écho-Doppler des artères carotides soit effectué chez les patients ayant une maladie coronaire (classe 2a, niveau de preuve C) et celles sur l'artérite de 2011 proposaient aussi qu'une artérite soit recherchée chez les patients ayant une maladie coronaire (classe 2a, niveau de preuve C). Ces recommandations emportent donc la décision des experts (classe 2a) bien que leur niveau de preuve soit faible (C). Il pouvait donc paraître utile de juger de la pertinence de telles recommandations en faisant une étude susceptible d'en augmenter le niveau de preuve.

3. L'étude AMERICA

L'étude AMERICA a été un essai contrôlé, randomisé et prospectif conduit afin de

BILLET DU MOIS

démontrer qu'une stratégie proactive reposant sur un dépistage et une prise en charge d'atteintes athéromateuses périphériques (AAP) chez des coronariens est supérieure à une stratégie conventionnelle, c'est-à-dire reposant sur un dépistage des AAP guidé par les symptômes.

Les 521 patients coronariens inclus, âgés en moyenne de 77 ans, ont donc été randomisés pour avoir soit une stratégie de dépistage conventionnelle, soit un dépistage systématique des AAP. En cas d'AAP, le traitement devait alors être dit "optimal": double antiagrégation plaquettaire durant 24 mois, LDL < 0,70 g/L, IEC systématiques, bêtabloquants systématiques avec comme objectif une fréquence cardiaque inférieure à 60/min, HbA1c < 7 %, PAS inférieure à 140/90 mmHg chez les non-diabétiques et inférieure à 130/80 mmHg chez les diabétiques ou en cas d'insuffisance rénale, arrêt du tabac, promotion d'une activité physique et de la vaccination antigrippale.

Au terme du suivi moyen de 24 mois, il n'y a pas eu de différence significative concernant l'incidence des décès, des événements ischémiques conduisant à une réhospitalisation ou de toute preuve d'insuffisance d'un organe (critère primaire) entre les groupes, avec une incidence de 46,9 % chez les patients du groupe contrôle et de 47,4 % chez ceux du groupe stratégie proactive (HR: 1,03; IC 95 % : 0,80-1,34). Il n'y a pas eu de différence significative non plus entre les groupes concernant l'incidence des décès, IDM, AVC et toutes revascularisations (principal critère secondaire) avec une incidence de 13,9 % dans le groupe avec stratégie proactive et de 15,0 % dans le groupe avec stratégie conventionnelle (HR: 0,94; IC 95 % : 0,58-1,50).

À noter que Jean-Philippe Collet, auteur principal de l'étude, a indiqué que le nombre d'événements observés était supérieur à celui projeté permettant d'évaluer avec la puissance pré-spécifiée la validité de l'hypothèse.

4. Cette étude condamne-t-elle le dépistage des AAP chez les coronariens ?

La réponse semble devoir être non pour plusieurs raisons complémentaires.

>>> La première est celle de la stratégie thérapeutique utilisée, car il n'est pas prouvé qu'elle améliore le pronostic de la maladie artérielle périphérique. Ainsi en est-il des IEC, des bêtabloquants, de la prolongation d'une double antiagrégation plaquettaire par exemple. Dès lors, le dépistage n'aurait d'utilité que s'il conduisait à adopter une stratégie thérapeutique au bénéfice réellement validé.

>>> La deuxième est que, dès lors qu'un patient a une maladie coronaire, il doit recevoir des traitements pharmacologiques optimaux de prévention secondaire. De ce fait, la découverte d'une atteinte vasculaire périphérique ne devrait pas modifier le traitement pharmacologique du patient puisque le traitement pharmacologique d'une AAP est le même que celui d'une atteinte coronaire.

>>> La troisième est une réflexion sur ce que doit être le traitement spécifique supplémentaire permettant d'apporter un bénéfice clinique en cas de découverte d'une AAP. Il semble que les lésions périphériques asymptomatiques justifiant d'une prise en charge spécifique – c'est-à-dire allant au-delà du traitement pharmacologique et pouvant améliorer le pronostic – sont les lésions carotides sévères et les anévrismes de l'aorte abdominale (AAA) significatifs. Pour démontrer un bénéfice d'une prise en charge proactive, il aurait donc probablement fallu inclure un nombre de patients extrêmement important, permettant de mettre en évidence des taux importants de telles lésions conduisant à des prises en charge spécifiques. Or, dans le groupe avec stratégie proactive, un AAA de diamètre au moins égal à 50 mm n'a été découvert que chez un seul patient (0,5 %) et un athérome caro-

tide chez 9 patients (4,5 %) sans que le degré de la sténose ne soit précisé. En d'autres termes, les questions soulevées par cette étude sont les suivantes : faut-il faire un écho-Doppler des carotides systématique et/ou une échographie de l'aorte abdominale systématique aux coronariens en sachant que, dans l'immense majorité des cas, la pratique de ces examens n'aura pas d'incidence sur la conduite à tenir ? ou faut-il identifier des critères augmentant la probabilité de découvrir des lésions devant conduire à une prise en charge spécifique ?

Ainsi, avec quelques divergences selon les recommandations, le dépistage de l'AAA reste le plus souvent proposé chez l'homme de plus de 65 ans, fumeur ou ancien fumeur, ayant des antécédents familiaux d'AAA, ce qui ne concerne pas tous les coronariens. Il semble que le dépistage des lésions carotides asymptomatiques reste encore affaire de conviction, faute de données fiables précisant chez quel patient il est coût-bénéfique.

5. Conclusion

Une étude comme AMERICA augmente notre niveau de connaissance sur l'utilité d'une stratégie de dépistage systématique. Mais il est probable qu'une telle étude aurait pu être faite sans randomisation, et donc sous forme de registre à plus large échelle afin de préciser, d'une part, l'incidence des atteintes carotides sévères et des AAA chez les patients ayant une maladie coronaire, et d'évaluer, d'autre part, les critères permettant de prédire l'existence de ces atteintes dans le but de proposer un dépistage chez les patients les plus à risque.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants: honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires Alliance BMS-Pfizer, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Menarini, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.