



J.Y. LE HEUZEY
Service de Cardiologie,
Hôpital Européen Georges Pompidou, PARIS.

Rythmologie et stimulation: ACTIVE A, REVERSE et IRIS

L'actualité rythmologique du congrès de l'American College of Cardiology qui s'est déroulé à Orlando du 28 au 31 mars a été riche. Trois grandes études d'importance ont été présentées lors des sessions "late breaking trials": ACTIVE A, REVERSE et IRIS.

■ L'ETUDE ACTIVE A

L'étude ACTIVE A a été présentée par Stuart Connolly de MacMaster University à Hamilton, Canada. C'est une vaste étude clinique qui a déjà fait la une de l'actualité. En effet, elle s'intéresse au traitement antithrombotique de la fibrillation atriale non valvulaire. Les patients enrôlés avaient tous des facteurs de risque thrombo-embolique. L'investigateur pouvait choisir d'inclure les patients dans le bras ACTIVE W qui comparait la warfarine à l'association clopidogrel-aspirine ou, s'il considérait que le patient ne devait pas recevoir d'antivitamine K, il pouvait les inclure dans le bras ACTIVE A qui comparait aspirine seule à l'association clopidogrel-aspirine.

L'étude ACTIVE W avait déjà été présentée et publiée dans le *Lancet*, elle montrait clairement la supériorité de la warfarine sur l'association clopidogrel-aspirine. Il existe également dans cette étude un plan factoriel qui est l'étude ACTIVE I qui compare, chez ces patients, l'irbesartan au placebo.

L'actualité d'Orlando était donc la présentation de l'étude ACTIVE A. Elle a enrôlé 7 500 patients qui ont reçu soit de l'aspirine avec des doses recommandées allant de 75 à 100 mg par jour, soit l'association clopidogrel 75 mg/j plus aspirine avec des dosages de 75 à 100 mg/j. Cette étude a été faite dans 33 pays et 561 centres. Le suivi moyen était de 3,6 ans. Le profil de ces patients est le suivant: ils ont 71 ans de moyenne d'âge, ce sont des hommes pour 58 %

d'entre eux, ils ont une fibrillation atriale permanente dans 64 % des cas, ils étaient auparavant sous aspirine dans 83 % des cas, ils ont des antécédents d'infarctus du myocarde dans 14 % des cas, d'insuffisance cardiaque dans 33 %, d'hypertension dans 85 % et de diabète dans 20 %. Ils avaient eu un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire dans 13 % des cas. Leur score CHADS₂ moyen est de $2,1 \pm 1,1$.

Le critère de jugement primaire associait les décès vasculaires, les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et les embolies systémiques hors système nerveux central. Le résultat est clair sur ce critère de jugement composé: l'association clopidogrel-aspirine diminue de 11 % la survenue de ces événements (*fig. 1*) ($p = 0,014$). Le point le

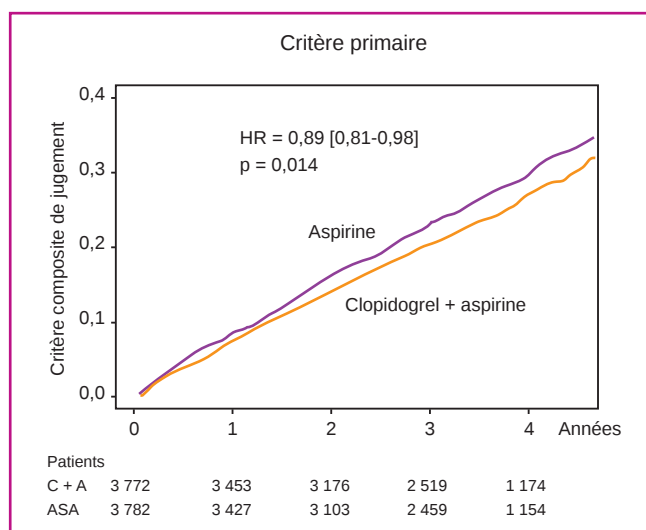


Fig. 1: Critère composite primaire de jugement de l'étude ACTIVE A: accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde, embolies systémiques non neurologiques et décès vasculaires. L'association clopidogrel-aspirine diminue significativement ce critère de 11 % par rapport à l'aspirine seule.

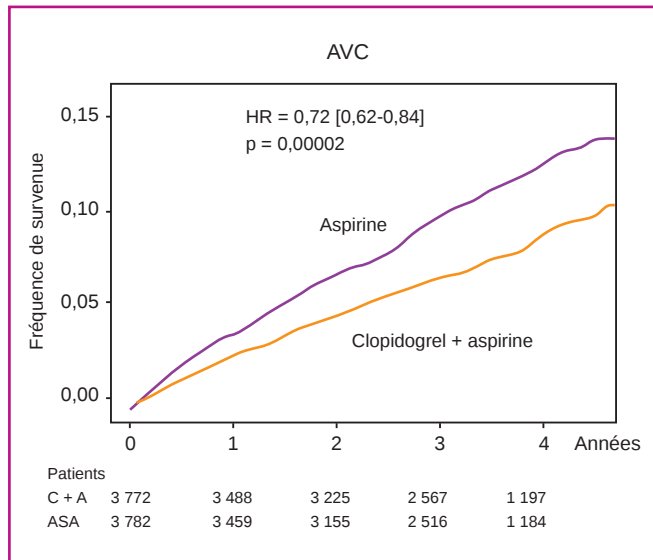


Fig. 2 : Survenue des accidents vasculaires cérébraux dans l'étude ACTIVE A: l'association clopidogrel-aspirine diminue significativement de 28 % le nombre de ces accidents par rapport à l'aspirine seule.

plus intéressant de cette étude est la diminution très importante ($p = 0,00002$) des accidents vasculaires cérébraux (**fig. 2**). En chiffre absolu, la différence est assez impressionnante: 297 accidents vasculaires cérébraux dans le groupe clopidogrel-aspirine contre 409 dans le groupe aspirine seule. Cette réduction des accidents vasculaires cérébraux se fait malheureusement au prix d'un excès d'hémorragies: 161 hémorragies majeures dans le groupe aspirine contre 249 dans le groupe clopidogrel-aspirine. Il n'y a, par contre, pas de différence significative en ce qui concerne les hémorragies fatales. On peut résumer les données en disant que pour 1 000 patients en fibrillation atriale traités pendant 3 ans par le clopidogrel en plus de l'aspirine, on peut prévenir 28 accidents vasculaires cérébraux, 6 infarctus du myocarde pour une augmentation de 20 saignements majeurs.

Cette étude ACTIVE A a donc le mérite de permettre de rediscuter la place du clopidogrel dans le traitement de la fibrillation atriale, place qui n'existait pas pour le moment. Reste à définir, et ce sera le travail des experts qui font partie des comités qui rédigent les recommandations, quelle est cette place exacte. On peut envisager trois types de situations: les patients sous antivitamine K qui ont un INR instable, les patients avec un score CHADS₂ de 1 pour lesquels le choix était laissé entre aspirine et antivitamine K, et enfin les coronariens porteurs de stents. Il est probable également que l'arrivée possible des nouveaux antithrombotiques, anti-thrombine ou antifacteur Xa, viendra remettre en question ces différents positionnements.

■ L'ETUDE REVERSE

Les résultats de cette étude ont été présentés par Jean-Claude Daubert (Rennes). Il s'agit des résultats à 24 mois des patients européens inclus dans cet essai. Le but était d'évaluer les bénéfices à long terme de la resynchronisation dans un groupe de 262 patients européens qui avaient été inclus et qui ont été suivis de façon prospective pendant 24 mois. Les patients étaient des insuffisants cardiaques en classe NYHA II ou I (à condition qu'ils aient été antérieurement symptomatiques), ils avaient un QRS ≥ 120 ms, une fraction d'éjection ≤ 40 %, un diamètre télédiastolique du ventricule gauche ≥ 55 mm et une thérapeutique médicamenteuse maximale. La randomisation s'est faite en 2 pour 1 avec 2 patients ayant la resynchronisation en mode "on" pour un patient en mode "off".

Le critère de jugement principal était un critère clinique comparant la proportion de patients aggravés. En critère secondaire, il avait été retenu l'index de volume télésystolique du ventricule gauche. Le but était donc de savoir si une stimulation précoce permettait d'éviter le remodelage ventriculaire. L'étude principale avait déjà été présentée au congrès de l'American College of Cardiology en 2008. Le critère de jugement primaire n'avait pas montré de différence significative, mais cette différence était très nette en ce qui concerne l'index de volume télésystolique. Cette fois-ci, après 24 mois, le critère principal de jugement a été obtenu: il n'y a que 19 % des patients qui ont été aggravés avec la fonction resynchronisation "on" contre 34 % dans le groupe resynchronisation "off" ($p = 0,01$). La différence est très nette, après 24 mois, sur l'index télésystolique ($p < 0,0001$). On retrouve également des différences significatives en ce qui concerne l'index de volume télédiastolique et la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

De même, la date de la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque est significativement repoussée ($p = 0,003$). En conclusion, cette étude montre clairement que la resynchronisation chez des patients peu symptomatiques sous thérapie médicale maximale améliore le pronostic, améliore la fonction et la structure ventriculaire gauche et modifie la progression de l'insuffisance cardiaque.

■ L'ETUDE IRIS

L'étude IRIS a été présentée par Gerhard Steinbeck de Munich. Elle revient sur le problème du défibrillateur dans les suites immédiates de l'infarctus du myocarde. On disposait

déjà de l'étude DINAMIT qui avait posé un problème très voisin. Cette fois-ci, dans l'étude IRIS, les patients inclus étaient des patients à très haut risque puisqu'ils avaient, dans la période entre 5 et 31 jours après l'infarctus du myocarde, une fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 40\%$ ainsi qu'une fréquence cardiaque ≥ 90 battements/mn et/ou des épisodes de tachycardie ventriculaire non soutenue. Ces patients ont été randomisés en 2 groupes, le premier recevant un défibrillateur, le second gardant un traitement conventionnel. Les résultats sont tout à fait identiques à ceux de l'étude DINAMIT : il n'y a aucune différence significative en termes de survie entre les 2 groupes. Par contre, les auteurs démontrent clairement qu'en termes de mort subite cardiaque il y a une différence significative ($p = 0,049$) en faveur du défibrillateur alors qu'à l'inverse, en termes de mort non subite, il y a une différence significative ($p = 0,001$) entre les 2 groupes avec une plus grande mortalité dans le groupe qui n'a pas reçu de défibrillateur. Autrement dit, l'implantation du défibrillateur ne change en rien le pronostic, il ne fait que transformer la mortalité qui n'est plus subite après son implantation, mais est due à une insuffisance cardiaque progressive.

■ LE TRAITEMENT DE LA FIBRILLATION ATRIALE TOUJOURS DANS L'ACTUALITE

A côté de ces études majeures, un certain nombre de problèmes intéressants ont été discutés au cours de ce congrès de l'American College of Cardiology. Rappelons qu'il s'agit d'un grand congrès de formation médicale continue. Une séance commune entre l'American College of Cardiology et la Société Française de Cardiologie s'est déroulée, avec une assistance très importante, elle avait pour thème la fibrillation atriale et son traitement. Nous avons évoqué le problème du traitement de la fibrillation atriale dans les situations aiguës, John Camm (Londres) a repris la problématique contrôle du rythme ou contrôle de la fréquence et Etienne Aliot (Nancy) a pu faire le point sur l'ablation.

Enfin, signalons, pour le regretter, une présence française rythmologique numériquement peu importante. Nos collègues tourangeaux ont présenté deux travaux intéressants sur la fibrillation atriale, à partir de leur collectif de patients. Il

s'agissait des patients vus dans leur institution entre 2000 et 2007. Ils concluent que chez les patients qui sont sous-traités par rapport aux recommandations, il existe un risque élevé de mortalité, ce qui n'est pas le cas en cas de surtraitement des patients à bas risque. Leur travail s'est également intéressé à l'utilisation des anticoagulants et des antiplaquettaires chez les patients avec insuffisance coronaire. Cette problématique rejoint celle évoquée au début de cet article au sujet de l'étude ACTIVE A et de la possibilité d'utiliser l'association clopidogrel-aspirine chez les patients coronariens sans avoir à associer des antivitamines K. Cette stratégie thérapeutique reste encore en discussion, il est bien difficile de proposer un schéma indiscutable. Toutes les données de type registre, comme celles de Tours, sont bienvenues.

Enfin, signalons la présentation de D. Holmes de Rochester (Etats-Unis) qui concerne l'étude PROTECT AF, utilisant un "occluder" de l'auricule gauche. Cette technique qui a déjà été tentée auparavant a été faite cette fois-ci avec le dispositif watchman. Il s'agit d'une prothèse qui est déployée dans l'auricule gauche pour éviter les embolies ultérieures provenant de cette structure. L'étude a inclus 200 patients dans 59 centres. Il s'agissait d'une étude contre warfarine. Les auteurs notent que chez 87 % des patients implantés il a été possible d'arrêter la warfarine. Des accidents hémorragiques type hémopéricarde se sont produits, les auteurs précisant que leur nombre diminue avec la courbe d'apprentissage. Il a été noté 6 accidents vasculaires cérébraux dans le groupe prothèse dont 5 dus à une embolie gazeuse et 1 dû à une hémorragie. Dans le groupe contrôle, 6 accidents vasculaires cérébraux sont également survenus. Les auteurs concluent que cette technique a montré une non infériorité par rapport à la warfarine. Il faut préciser qu'elle ne pourra de toute façon concerner que certains patients très particuliers qui ont en fait des contre-indications à la warfarine. On voit mal comment elle serait un concurrent direct des antivitamines K. En effet, il faut également savoir que tous les accidents emboliques chez les patients en fibrillation atriale ne viennent pas forcément de l'auricule gauche. ■