

Best of des grande études 2018 - 1ère partie



Best of des grandes études 2018 - 1ère partie

Coordination et réalisation : R. Haïat (Saint-Germain-en-Laye)

Prévention primaire

Le régime méditerranéen supplémenté par de l'huile d'olive extra-vierge ou par des fruits secs augmente la protection contre la survenue d'événements CV majeurs

C'est ce qu'a montré l'étude multicentrique, randomisée, espagnole menée par Estruch et al. auprès de 7 447 participants, âgés de 55 à 80 ans (femmes : 57 %), à haut risque CV, mais indemnes de maladie CV au moment de l'inclusion.

Après randomisation, les participants ont été assignés à l'un des 3 régimes suivants : régime méditerranéen supplémenté par de l'huile d'olive extra-vierge ; régime méditerranéen supplémenté par des fruits secs oléagineux (amandes, noix, noisettes ...) ; régime contrôle basé sur des conseils visant à réduire l'apport de matières grasses.

Critère principal : survenue d'un événement CV majeur, à savoir IDM, AVC ou décès de cause CV.

Après un suivi moyen de 4,8 ans, l'essai a été interrompu au vu des résultats d'une analyse intermédiaire préspecifiée.

Un des événements du critère principal est survenu chez 288 / 7 447 participants ; 96 événements sont survenus dans le groupe régime méditerranéen supplémenté par de l'huile d'olive extra-vierge (3,8 %) ; 83 événements sont survenus dans le groupe régime méditerranéen supplémenté par des fruits secs (3,4 %) et 109 événements sont survenus dans le groupe contrôle (4,4 %).

En analyse en intention de traiter menée sur tous les participants et ajustée en tenant compte des caractéristiques basales, le hazard ratio (HR) était de 0,69 (IC₉₅ = 0,53-0,91) pour le régime méditerranéen supplémenté par de l'huile d'olive extra-vierge et de 0,72 (IC₉₅ = 0,54-0,95) pour le régime méditerranéen supplémenté par des fruits secs, tous deux comparés au régime contrôle.

En conclusion, chez les sujets à haut risque CV, l'incidence des événements CV majeurs était plus faible dans les groupes assignés au régime méditerranéen supplémenté par de l'huile d'olive extra-vierge ou par des fruits secs que dans le groupe assigné au régime contrôle.

Prévention des événements CV : la remise en question de l'efficacité de faibles doses d'aspirine

En prévention des événements CV, de faibles doses d'aspirine (75-100 mg) ne sont efficaces que chez les patients de moins de 70 kg.

Telle est la conclusion de Rothwell et al. qui ont analysé les données individuelles de 117 279 patients inclus dans 10 essais randomisés de prévention primaire des événements CV. Ils ont ainsi déterminé les effets du poids et de la taille du patient sur :

1- l'action de l'aspirine administrée à différentes posologies, à savoir ≤ 100 mg, 300 à 325 mg ou ≥ 500 mg/j ; puis, les résultats ont été stratifiés en fonction de l'âge, du genre, des facteurs de risque et ont été validés dans des essais qui avaient étudié l'aspirine en prévention secondaire d'un AVC ;

2- l'effet de l'aspirine sur le risque de survenue, à la 20^e année de suivi, d'un cancer colorectal ou de toute autre localisation.

La capacité de l'aspirine 75-100 mg/j à réduire l'incidence des événements CV a diminué avec l'augmentation du poids du patient (p pour l'interaction = 0,0072) : c'est ainsi qu'elle n'était bénéfique que chez les patients de 50 à 69 kg (HR = 0,75 ; IC₉₅ = 0,65-0,85) et non chez les patients de 70 kg et plus (HR = 0,95 ; IC₉₅ = 0,86-1,04). Par ailleurs, l'incidence du critère associant mortalité et premier événement CV était plus élevée chez les patients mis sous faible dose d'aspirine alors qu'il pesait \geq 70 kg (OR = 1,33 ; p = 0,0082).

Des posologies d'aspirine supérieures (\geq 325 mg) ont interagi avec le poids corporel de façon opposée : elles n'ont diminué l'incidence des événements CV que chez les patients dont le poids était plus élevé. Ces résultats étaient semblables chez les hommes et chez les femmes, chez les diabétiques, dans les essais menés avec l'aspirine en prévention secondaire, et quand ils étaient appréciés en fonction de la taille (p pour l'interaction = 0,0025 pour les événements CV).

A long terme, la diminution de l'incidence du cancer colorectal sous aspirine était également fonction du poids (p pour l'interaction = 0,038).

La stratification selon le poids a mis en évidence un effet néfaste d'une trop forte posologie d'aspirine chez les patients de faible poids : le risque de mort subite (p pour l'interaction = 0,0018) et le risque de décès de toute cause étaient augmentés chez les patients qui pesaient moins de 50 kg et recevaient 75-100 mg/j d'aspirine (HR = 1,52 ; p = 0,031).

Chez les participants âgés \geq 70 ans, l'aspirine a augmenté le risque de cancer à 3 ans (HR = 1,20 ; p = 0,02) surtout chez les patients de moins de 70 kg (HR = 1,31 ; p = 0,009) et, en conséquence, chez les femmes (HR 1,44 ; p = 0,0069).

En conclusion, pour prévenir les événements CV, de faibles doses d'aspirine (75-100 mg/j) sont efficaces seulement chez les patients < 70 kg. Elles n'ont pas d'effet bénéfique chez 80 % des hommes et près de 50 % des femmes pesant \geq 70 kg. En contraste, des posologies plus élevées d'aspirine ne se sont montrées efficaces que chez les patients \geq 70 kg.

Dans la mesure où les effets de l'aspirine sur les autres événements, dont le cancer, interagissent avec le poids corporel, il est peu probable qu'une stratégie préventive basée sur une posologie unique d'aspirine soit une stratégie optimale et il faudrait lui préférer une posologie adaptée au poids du patient.

En prévention primaire, l'aspirine ne diminue pas l'incidence des événements CV chez les sujets à risque modéré

Telle est la conclusion d'**ARRIVE**, étude multicentrique (7 pays), randomisée, contrôlée vs placebo, menée en double aveugle, entre 2007 et 2016, par Gaziano et al. chez 12 546 sujets âgés ≥ 55 ans chez les hommes et ≥ 60 ans chez les femmes qui étaient à risque CV modéré selon le nombre de facteurs spécifiques qu'ils présentaient. Après randomisation informatisée 1:1, les sujets ont reçu soit aspirine 100 mg/j (n = 6 270) soit un placebo (n = 6 276).

Critère composite principal : décès d'origine CV, IDM, angor instable, AVC/AIT.

Critères de sécurité : événements hémorragiques et autres événements adverses.

Avec un suivi moyen de 60 mois, l'incidence des événements du critère principal a été semblable dans les 2 groupes : un événement est ainsi survenu chez 269 (4,29 %) des sujets du groupe aspirine vs 281 (4,48 %) sujets du groupe placebo (HR = 0,96 ; IC₉₅ = 0,81-1,13 ; p = 0,6038).

Des saignements gastro-intestinaux, le plus souvent légers, ont été plus fréquents sous aspirine : ils sont survenus chez 61 sujets (0,97 %) sous aspirine vs 29 sujets (0,46 %) sous placebo (HR = 2,11 ; IC₉₅ = 1,36-3,28 ; p = 0,0007).

L'incidence globale des événements adverses et des événements adverses sévères était semblable sous aspirine et placebo.

En conclusion, dans cette population de sujets dont le risque s'est finalement trouvé être plus faible que celui escompté, la mise sous aspirine n'a pas réduit l'incidence des événements CV majeurs. Cependant, comme on pouvait s'y attendre, le taux de saignements gastro-intestinaux, le plus souvent légers, a été plus élevé sous aspirine, mais sans différence vs placebo quant au taux

d'événements fatals.

Aspirine en prévention primaire

A - Chez les personnes âgées en apparence bonne santé, sur 5 ans, la prise quotidienne d'aspirine à faible dose :

1. Ne prolonge pas la survie sans handicap, mais provoque plus d'hémorragies majeures que le placebo. ^[1]
2. Augmente significativement le risque d'hémorragies majeures sans diminuer davantage le risque CV que le placebo. ^[2]
3. Accroît la mortalité de toute cause et ce, en raison d'une augmentation de l'incidence de cancers, ce qui, au vu de précédentes études, demande à être confirmé. ^[3]

Telles sont les conclusions de l'étude randomisée **ASPREE** (*Aspirin in Reducing Events in the Elderly*) menée, entre 2010 et 2014, par McNeil et al. en Australie et aux États-Unis sur 19 114 personnes âgées ≥ 70 ans, indemnes de toute affection CV, de troubles cognitifs ou de handicap qui, après randomisation, ont reçu quotidiennement soit aspirine 100 mg soit un placebo pendant en moyenne 4,7 ans.

B - Chez les diabétiques indemnes de toute affection CV la prise quotidienne d'aspirine à faible dose prévient les événements CV graves au prix d'une augmentation des saignements majeurs qui obère largement ses effets bénéfiques.

Telle est la conclusion de l'étude randomisée **ASCEND** (*A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*) menée, pendant 7,4 ans auprès de 15 480 participants. ^[4]

[1] McNeil JJ et al. N Engl J Med 2018; 379:1499-508)

[2] (McNeil JJ et al. N Engl J Med 2018; 379:1509-18)

[3] McNeil JJ et al. N Engl J Med 2018; 379: 1519-28)

[4] The ASCEND Study Collaborative Group-N Engl J Med 2018. 379:1529-1539)

Facteurs de risque CV

HTA

Recommandations américaines 2017 sur la prise en charge de l'HTA de l'adulte

1) L'automesure améliore de façon modeste, mais significative le contrôle de la PAS par rapport aux soins conventionnels (mesure de la PA au cabinet de consultation), lors des 6 premiers mois, mais cette différence n'est plus retrouvée au 12^e mois. Chez des patients sélectionnés, l'automesure peut constituer un adjuvant aux soins de routine prodigués en consultation.

2) L'obtention d'une PAS cible < 130 mmHg pourrait réduire le risque de survenue de plusieurs événements CV majeurs dont l'IDM, l'AVC et l'insuffisance cardiaque.

3) En traitement de première intention, aucune classe de médicaments, à savoir IEC, ARA II, inhibiteurs calciques et bêtabloquants ne s'avère significativement supérieure aux diurétiques thiazidiques ou apparentés aux thiazidiques.

- Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guidelines for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. J Am Coll Cardiol 2018 ; 71 : 2177-94.

- Guidelines 2017 for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2018 ; 71:e 130-e 240.

- Guidelines 2017 for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary. J Am Coll Cardiol 2018 ; 71:2201-61.

L'automesure tensionnelle contribue efficacement au contrôle de l'HTA

C'est ce qui ressort de **TASMINH4** (Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication),

étude randomisée, contrôlée, ouverte menée au Royaume-Uni par McManus et al. auprès de 142 médecins généralistes.

Cette étude avait pour but de déterminer : 1-si, comparée aux seuls soins usuels, l'automesure tensionnelle effectuée par des patients dont l'HTA n'était pas correctement contrôlée par le traitement, aidait le médecin généraliste à obtenir une PAS plus basse ; 2- si l'adjonction d'une surveillance à distance de la PA (télémonitoring) améliorerait la baisse de la PA par rapport à la seule automesure.

L'étude a été menée chez 1 182 patients hypertendus âgés d'au moins 35 ans, dont la PA restait > 140/90 mmHg et qui acceptaient de réaliser une automesure de leur PA.

Après randomisation informatisée (1:1:1), les patients étaient assignés soit à l'automesure (groupe automesure ; n = 395 patients), soit à l'automesure associée à un télémonitoring (groupe télémonitoring ; n = 393 patients), soins à des soins usuels avec mesure de la PA au cabinet (groupe soins usuels ; n = 394 patients). Les participants et les investigateurs connaissaient le résultat de la randomisation.

Critère principal : valeur de la PAS mesurée au cabinet, 12 mois après la randomisation.

L'analyse a finalement porté sur 1 003 (85 %) des 1 182 participants.

Au 12^e mois, la PAS était plus basse dans les groupes d'intervention comparés au groupe soins usuels (automesure $137,0 \pm 16,7$ mmHg et télémonitoring $136,0 \pm 16,1$ mmHg vs soins usuels $140,4 \pm 16,5$ mmHg ; différences moyennes ajustées vs soins usuels : automesure, $-3,5$ mmHg [IC₉₅ = $-5,8$ à $-1,2$] ; télémonitoring, $-4,7$ mmHg [$-7,0$ à $-2,4$]).

Il n'a pas été noté de différence entre les groupes automesure et télémonitoring (différence moyenne ajustée : $-1,2$ mmHg [IC₉₅ = $-3,5$ à $1,2$]).

L'incidence des effets secondaires a été semblable dans les 3 groupes.

En conclusion, chez les patients hypertendus dont la PA reste mal contrôlée sous traitement, l'automesure de la PA, avec ou sans télémonitoring, prescrite par le médecin généraliste pour ajuster le traitement permet d'obtenir une réduction

plus grande de la PAS que l'ajustement thérapeutique basé sur la seule mesure de la PA au cabinet. L'utilisation généralisée de l'automesure devrait devenir la pierre angulaire du suivi du traitement de l'HTA.

HTA résistante : en quatrième drogue, spironolactone et clonidine font jeu égal

Telle est la conclusion de **ReHOT** (Resistant Hypertension Optimal Treatment) étude multicentrique, randomisée menée par Krieger et al. chez 187 [11,7 %] patients qui avaient une HTA résistante (recrutés dans une cohorte de 1597 hypertendus).

L'HTA résistante était définie par la persistance de l'HTA sous un traitement associant 3 médicaments, dont un diurétique, pendant 12 semaines.

Après randomisation, les patients ont été assignés pendant 12 autres semaines : à spironolactone 12,5-50 mg/j (n = 95 patients) ou à clonidine 0,1-0,3 mg x 2/j (n = 92 patients).

Critère principal : obtention d'une PA < 140/90 mm Hg en consultation et < 130/80 mmHg en MAPA des 24 heures.

Comparée à la spironolactone, la clonidine a permis d'obtenir le même taux du critère principal (respectivement, 20,5 % vs 20,8 % ; RR = 1,01 : 0,55-1,88 ; p = 1,00). Cependant, en MAPA, la spironolactone a davantage diminué la PAS et la PAD.

En conclusion, dans l'étude ReHOT menée sur l'HTA résistante, la clonidine ne s'est pas montrée supérieure à la spironolactone pour abaisser les chiffres de PA ; globalement, l'adjonction d'une quatrième médication (spironolactone ou clonidine) n'a permis de contrôler la PA que de 21 % des cas. Cependant, compte tenu de sa plus grande efficacité en MAPA, la spironolactone pourrait être préférée à la clonidine.

Sur le long terme (16 ans), le traitement de l'HTA et de l'hypercholestérolémie réduit significativement la mortalité

Telle est la conclusion du suivi sur 16 ans des patients inclus dans **ASCOT** (Anglo-

Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) présenté par Gupta et al.

Pour mémoire, le bras HTA (BPLA) d'ASCOT avait assigné par randomisation les hypertendus à recevoir amlodipine vs aténolol. De plus, ceux de ces patients qui avaient une cholestérolémie $\leq 6,5$ mmol/l à l'état basal en l'absence de tout traitement hypolipidémiant ont été assignés par une seconde randomisation à recevoir de l'atorvastatine ou un placebo (bras LLA).

Lors d'un suivi de 16 ans, 3 282 (38,3 %) des 8 580 patients inclus dans ASCOT sont décédés : 1 640 (38,4 %) des 4 275 patients assignés à l'aténolol et 1642 (38,1 %) des patients assignés à l'amlodipine. Sur les 4 605 patients inclus dans la branche LLA, 1 768 sont décédés : 903 (39,5 %) des 2 288 patients assignés au placebo et 865 (37,3 %) des 2 317 patients assignés à l'atorvastatine.

Parmi l'ensemble des décès, 1 210 (36,9 %) étaient liés à une cause CV.

Dans le groupe BPLA, il n'a pas été noté de différence entre les 2 traitements antihypertenseurs quant à la mortalité de toute cause (HR ajusté = 0,90 ; IC₉₅ = 0,81-1,01 ; p = 0,0776] ; cependant, le nombre de décès par AVC était significativement moindre sous amlodipine que sous aténolol (HR ajusté = 0,71 ; IC₉₅ = 0,53-0,97 ; p = 0,0305).

Chez les 3 975 patients du groupe non-LLA, on a relevé moins de décès CV sous amlodipine que sous aténolol (HR ajusté = 0,79 ; IC₉₅ = 0,67-0,93 ; p = 0,0046).

Chez les 4 605 patients inclus dans la branche LLA, le nombre de décès d'origine CV a été significativement moindre sous statine que sous placebo (HR = 0,85 ; IC₉₅ = 0,72-0,99 ; p = 0,0395).

En conclusion, les résultats d'ASCOT à 16 ans montrent l'effet bénéfique d'un traitement antihypertenseur basé sur un inhibiteur calcique et d'un traitement hypolipidémiant basé sur une statine. En effet, les patients sous amlodipine étaient exposés à un moindre nombre de décès par AVC et les patients sous atorvastatine à moins de décès d'origine CV. Globalement, l'intervention sur les niveaux de PA et de cholestérol s'est trouvée bénéfique en termes de pronostic CV.

HTA résistante : la dénervation rénale seule, sans antihypertenseur, réduit, en MAPA, la PAS deux mois après la procédure

C'est ce qu'a démontré **RADIANCE-HTN SOLO**, essai randomisé, international, multicentrique (21 centres aux États-Unis et 18 en Europe) contrôlé vs une procédure factice, mené en simple aveugle par Azizi et al.

L'étude a porté sur 146 patients (sur les 803 évalués entre le 28 mars 2016 et le 28 décembre 2017) âgés de 18 à 75 ans qui avaient :

1. une HTA systolodiastolique avec PA \geq 135/85 mmHg et \leq 170/105 mmHg en MAPA après 4 semaines d'interruption d'un traitement associant jusqu'à deux antihypertenseurs ;
2. une anatomie favorable des artères rénales.

Après randomisation, les patients ont été assignés soit à une dénervation rénale transcathéter par ultrasons (n = 74 patients) soit à une procédure factice comprenant seulement une angiographie rénale (n = 72 patients).

Critère principal d'efficacité : modification de la PAS diurne en MAPA dans les 2 mois suivant la procédure chez des patients qui devaient rester sans traitement antihypertenseur (sauf indication tensionnelle précise préspecifiée).

Les événements majeurs comprenaient : décès de toute cause, insuffisance rénale, embolie artérielle, complications vasculaires majeures (intéressant une artère rénale ou autre) nécessitant une intervention, hospitalisation pour accès hypertensif survenu dans les 30 jours, récurrence de la sténose de l'artère rénale dans les 6 mois.

Résultats. La diminution de la PAS diurne en MAPA était plus importante dans le groupe dénervation rénale ($-8,5 \pm 9,3$ mmHg) que dans le groupe procédure factice ($-2,2 \text{ mm} \pm 10$ mmHg ; différence entre les 2 groupes : $-6,3$ mmHg ; IC₉₅ = $-9,4$ à $-3,1$; p = 0,0001).

Aucun événement majeur n'est survenu dans l'un ou l'autre des deux groupes.

En conclusion, chez des patients ayant une HTA systolo-diastolique, en l'absence de tout traitement antihypertenseur, une dénervation rénale

transcathéter par ultrasons comparée à une procédure factice, a réduit significativement la PAS diurne en MAPA dans les 2 mois suivant la procédure.

HTA résistante : la dénervation rénale associée au traitement antihypertenseurs, réduit significativement la PA, 6 mois après la procédure

Telle est la conclusion de **SPYRAL HTN-ON MED**, essai randomisé, international, multicentrique (25 centres aux Etats Unis, en Australie, au Japon et en Europe), contrôlé (vs une procédure factice comprenant seulement une angiographie rénale), mené en simple aveugle par Kandzari et al.

L'étude a porté sur 467 patients (évalués entre le 22 juillet 2015 et le 14 juin 2017) âgés de 20 à 80 ans :

1- qui avaient, une HTA systolo-diastolique au cabinet (PAS = 150 à 180 mmHg et PAD \geq 90 mmHg) et une PAS élevée (comprise entre 140 et 170 mmHg) en MAPA des 24 h lors d'une seconde évaluation ;

2- et qui étaient à une posologie stable de 1 à 3 antihypertenseurs depuis au moins 6 semaines.

Après randomisation, les patients ont été assignés soit à une dénervation rénale transcathéter par ultrasons soit à une procédure factice comprenant seulement une angiographie rénale.

La dénervation rénale transcathéter utilisait Symplicity Spyril, un cathéter à multi-électrodes (*Medtronic, Galway, Ireland*) et Symplicity G3, un générateur d'ultrasons (*Medtronic, Minneapolis, MN, USA*).

La présente analyse porte sur 80 patients : dénervation rénale transcathéter par ultrasons (n = 38 patients) ; procédure factice (n = 42 patients).

Critère principal d'efficacité : comparaison, entre les 2 groupes thérapeutiques, des modifications de la PA évaluées par MAPA, au 6^e mois, par rapport à l'état basal.

Résultats. Au 6^e mois, par rapport à l'état basal, la PAS et la PAD ont diminué significativement dans le groupe dénervation rénale tant au cabinet qu'en MAPA

des 24 h pendant laquelle l'abaissement tensionnel apparaissait tout au long du nycthémère.

Au 3^e mois, la baisse de la PA n'était pas significativement différente entre les 2 groupes.

L'adhérence au traitement médicamenteux était d'environ 60 % et a varié entre les sujets tout au long de l'étude.

Aucun événement majeur n'est survenu dans l'un ou l'autre des 2 groupes.

En conclusion, chez des patients restés hypertendus, malgré la prise de 1 à 3 antihypertenseurs, comparée à une procédure factice, la dénervation rénale a réduit significativement la PA, au 6^e mois, tant au cabinet qu'en MAPA, sans entraîner de complications majeures.

Dyslipidémies

Chez les femmes, le taux de Lipoprotéine(a) [Lp(a)] n'est associé à une maladie CV que si le taux de cholestérol total est élevé.

Telle est la conclusion de l'étude de Cook et al. qui a porté sur les taux de Lp(a) mesurés dans 3 cohortes de femmes incluses dans WHS (Women's Health Study), WHI (Women's Health Initiative) et JUPITER (Justification for Use of Statins in Prevention).

Pour mémoire la Lp(a) est formée par l'association d'une particule d'apolipoprotéine B reliée par un unique pont disulfite à l'apolipoprotéine(a). De nombreuses données laissent à penser que la Lp(a) peut jouer un rôle dans l'apparition d'une athérombose ; ainsi, les recommandations internationales préconisent de traiter les patients qui ont des taux élevés de Lp(a) par aspirine et statine, bien que cette dernière puisse augmenter légèrement le taux de Lp(a).

Il n'en demeure pas moins que la Lp(a) est restée au centre d'une controverse, à savoir : un taux élevé de Lp(a) confère-t-il un risque CV supplémentaire, indépendant de celui des FDR traditionnels ?

Les résultats de l'étude de Cook et al. montrent qu'en prévention primaire, et tout au moins chez les femmes, le dosage de la Lp(a) a un intérêt limité, car il améliore peu la prédiction du risque CV.

Obésité

Une surcharge pondérale dans l'enfance n'augmente le risque de diabète type 2 à l'âge adulte que si elle persiste à la puberté

Telle est la conclusion de l'étude de Bjerregaard et al. menée au Danemark chez 62 565 adultes de sexe masculin dont les poids et tailles avaient été régulièrement mesurés à l'âge de 7 et 13 ans puis entre 17 et 26 ans.

La surcharge pondérale a été définie selon les critères des centres de contrôle et prévention des maladies (Centers for Disease Control and Prevention).

Les données concernant la survenue d'un diabète de type 2 à l'âge adulte (soit 6 710 sujets âgés ≥ 30 ans) ont été obtenues à partir d'un Registre National de Santé.

Il apparaît que la présence d'une surcharge pondérale à l'âge de 7 ans (3 373/62 565 sujets soit 5,4 %), à l'âge de 13 ans (3 418/62 565 sujets soit 5,5 %) ou entre 17 et 26 ans (5 108/62 565 sujets soit 8,2 %) était associée positivement au risque d'apparition d'un diabète de type 2.

Les sujets dont la surcharge pondérale avait disparu avant l'âge de 13 ans étaient exposés au même risque de voir survenir un diabète de type 2 entre 30 et 60 ans que les sujets qui n'avaient jamais été en surpoids (HR = 0,96 ; IC₉₅ = 0,75-1,21).

Comparés aux sujets qui n'avaient jamais été en surcharge pondérale, les sujets qui l'avaient été entre 7 et 13 ans, mais qui ne l'étaient plus entre 17 et 26 ans étaient exposés à un risque plus élevé de survenue d'un diabète de type 2 (HR = 1,47 ; IC₉₅ = 1,10-1,98), mais ce risque était inférieur au risque que couraient les sujets dont la surcharge pondérale avait persisté entre 17 et 26 ans (HR surcharge pondérale persistante vs jamais de surcharge pondérale = 4,14 ; IC₉₅ = 3,57-4,79).

Une augmentation de l'IMC entre l'âge de 7 ans et l'entrée dans l'âge adulte (à savoir, 17 à 26 ans) était associée à une augmentation du risque de diabète de

type 2, même chez les sujets dont le poids était normal à l'âge de 7 ans.

En conclusion, la présence d'une surcharge pondérale à l'âge de 7 ans n'est associée à une augmentation du risque de survenue d'un diabète de type 2 à l'âge adulte que si elle persiste jusqu'à la puberté voire au-delà.

Même sans syndrome métabolique associé, l'obésité reste un facteur de risque CV

Telle est la conclusion de l'étude de Mongraw-Chaffin et al. menée chez les 6 809 participants à **MESA** (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*).

Le but de cette étude était de déterminer les liens qui pouvaient exister entre l'obésité (IMC : ≥ 30 kg/m²) et la présence d'un syndrome métabolique (défini selon le consensus de l'International Diabetes Federation) quant à la survenue d'une maladie CV ou d'un décès lors d'un suivi moyen de 12,2 ans.

A l'état basal, comparée au poids normal sans syndrome métabolique, l'obésité sans syndrome métabolique n'était pas significativement associée à un taux plus élevé de maladie CV.

Cependant, au cours du suivi, environ la moitié de ces patients obèses qui étaient initialement indemnes de syndrome métabolique, a vu apparaître un syndrome métabolique (l'obésité est alors qualifiée d'obésité sans syndrome métabolique instable).

Comparés aux sujets qui avaient un poids normal sans syndrome métabolique et aux sujets qui avaient une obésité sans syndrome métabolique, les sujets qui avaient une obésité sans syndrome métabolique instable étaient exposés à un risque accru de maladie CV (OR = 1,60; IC₉₅ = 1,14-2,25).

La durée du syndrome métabolique était significativement et linéairement associée à la survenue d'une maladie CV (1 visite avec syndrome métabolique, OR = 1,62; IC₉₅ = 1,27-2,07; 2 visites avec syndrome métabolique, OR = 1,92; IC₉₅ = 1,48-2,49; ≥ 3 visites avec syndrome métabolique, OR = 2,33; IC₉₅ = 1,89-2,87; p pour la tendance < 0,001) ; à tous les moments de l'évolution, la présence d'un syndrome métabolique rendait compte d'environ 62 % (44 % à 100 %) de la relation qui existait entre l'obésité et la survenue d'une maladie CV.

En conclusion, l'obésité sans syndrome métabolique n'est ni une condition stable ni un indicateur fiable du risque de survenue d'une maladie CV. En conséquence, il est recommandé de conseiller à tous les obèses de perdre du poids et de modifier leur mode de vie en prévention d'une maladie CV.

Il existe une relation causale entre l'obésité et la survenue d'une fibrillation atriale

Telle est la conclusion de l'étude longitudinale de Foy et al. menée à partir d'une base de données nationales recueillies entre 2006 et 2013 afin de déterminer les relations qui pouvaient exister entre l'obésité et la survenue, de novo, d'une FA ou d'un flutter.

Critère principal : survenue de novo d'une FA ou d'un flutter.

L'analyse a finalement porté sur les données de 67 278 sujets répartis en deux groupes selon la présence ou l'absence d'une obésité.

Au début de l'étude, comparés aux sujets de poids normal, les sujets obèses étaient plus souvent hypertendus (29,5 % vs 14,6 %) et diabétiques (12,7 % vs 5,2 %).

Au cours d'un suivi moyen de 8 ans, une FA de novo est survenue chez 1 511/67 278 sujets (2,2 %).

Après ajustement pour l'âge, le genre, la présence d'une HTA et d'un diabète, l'obésité s'est trouvée fortement associée à la survenue d'une FA de novo (OR = 1,4 : IC₉₅ = 1,3-1,6).

En conclusion, les résultats de cette étude confirment qu'il existe bien une relation de causalité entre l'obésité et la survenue de novo d'une FA ou d'un flutter.

Ils incitent à prendre en compte l'obésité dans toute stratégie thérapeutique de prévention de la FA.

L'obésité et la surcharge pondérale augmentent le risque d'insuffisance cardiaque aiguë

Telle est la conclusion de la métaanalyse de Krittanawong et al. portant sur 21

études prospectives, randomisées ou non, contrôlées (sélectionnées à partir de 2 184 articles) regroupant 525 656 participants et 18 948 cas d'insuffisance cardiaque aiguë.

Comparée à un IMC normal ($< 25 \text{ kg/m}^2$), la surcharge pondérale (traduite par un IMC compris entre 25 et $29,9 \text{ kg/m}^2$) s'est trouvée associée à une augmentation de 33 % du risque de voir se développer une insuffisance cardiaque aiguë (RR poolé = 1,33; IC₉₅ = 1,16 à 1,52 ; $p < 0,001$), avec une hétérogénéité substantielle parmi les études ($I^2 = 83,6 \%$).

De plus, comparées au poids normal, les obésités de classe I (IMC compris entre 30 et $34,9$), de classe II (IMC compris entre 35 et $39,9$) et de classe III (IMC compris entre $> 40 \text{ kg/m}^2$) se sont trouvées associées à une augmentation progressive du risque de survenue d'insuffisance cardiaque aiguë de respectivement, 73 %, 85 % et 189 % (tous $p < 0,001$).

En conclusion, les résultats de cette métaanalyse montrent que, comparés aux sujets sains dont le poids corporel est normal, les patients en surcharge pondérale ou obèses ont un risque significativement accru de voir survenir une insuffisance cardiaque aiguë dont les mécanismes ne sont pas complètement élucidés.

Tabac

Malgré la prise de poids et le risque de diabète de type 2, l'arrêt du tabac diminue le risque CV et la mortalité de toute cause.

Telle est la conclusion de l'étude de Hu et al. menée aux États-Unis sur 3 cohortes d'hommes et de femmes au sein desquelles ont été identifiés les sujets qui avaient arrêté de fumer.

Deux à six ans après l'interruption du tabagisme, le risque de diabète de type 2 était plus élevé chez les sujets qui avaient arrêté de fumer, comparés aux sujets qui continuaient de fumer (HR = 1,22 ; IC₉₅ = 1,12-1,32). Le risque était à son maximum 5 à 7 ans après l'arrêt du tabac puis a diminué progressivement.

L'augmentation du risque de diabète de type 2 était directement proportionnel à la prise de poids et, en effet, ce risque n'était pas augmenté chez les sujets qui avaient arrêté de fumer, mais n'avaient pas pris de poids ($p < 0,001$ pour

l'interaction).

En contraste, les sujets qui avaient arrêté de fumer n'étaient pas exposés à une augmentation de la mortalité quelles qu'aient été les modifications de leur poids après l'arrêt du tabac.

Comparés aux sujets qui continuaient de fumer, les HR pour la mortalité de cause CV étaient de 0,69 (IC₉₅ = 0,54-0,88) chez les sujets qui avaient arrêté de fumer sans prendre de poids ; 0,47 (IC₉₅ = 0,35-0,63) chez ceux qui avaient pris entre 0,1 à 5,0 kg ; 0,25 (IC₉₅ = 0,15-0,42) chez ceux qui avaient pris entre 5,1 à 10,0 kg ; 0,33 (IC₉₅ = 0,18-0,60) chez ceux qui avaient pris plus de 10 kg et 0,50 (IC₉₅ = 0,46-0,55) chez ceux qui avaient arrêté de fumer depuis plus de 6 ans. Des constatations similaires ont été faites concernant la mortalité de toute cause.

En conclusion, la cessation de fumer qui s'accompagne d'une franche prise de poids s'est trouvée associée, à court terme, à une augmentation du risque de diabète de type 2 ; cependant, cela n'a pas altéré l'effet bénéfique de l'arrêt du tabac quant à la réduction de la mortalité CV et de la mortalité de toute cause.

Alcool

Les seuils de consommation d'alcool que l'on devrait préconiser sont inférieurs à ceux des recommandations

Telle est la conclusion de l'étude de Wood et al. qui ont tenté de définir les seuils de consommation d'alcool associés aux plus faible risque de décès de toute cause et de décès d'origine CV.

L'étude a porté sur les données individuelles de 599 912 buveurs habituels d'alcool, indemnes d'antécédents de maladie CV ; ces données étaient issues de 3 grandes bases (Emerging Risk Factors Collaboration, EPIC-CVD et UK Biobank) provenant de 19 pays à revenus élevés.

L'association dose-réponse et les hazard ratios (HR) ont été calculés pour 100 g d'alcool consommés par semaine (12,5 unités/semaine) ; elle a été évaluée à partir de 83 études prospectives ajustées selon le centre, l'âge, le statut tabagique et la présence d'un diabète.

Sur les 599 912 buveurs habituels inclus dans l'analyse, 40 310 décès et 39 018 incidents CV sont survenus lors d'un suivi de 5,4 millions de personne-années.

La mortalité de toute cause, était associée de façon positive et curviligne au niveau de consommation d'alcool, le risque minimal de décès correspondant à une consommation hebdomadaire ≤ 100 g.

La consommation d'alcool était associée à peu près linéairement à un risque plus élevé d'AVC (HR pour une consommation d'alcool ≥ 100 g/semaine 1,14 ; IC₉₅ = 1,10-1,17), de maladie coronaire (à l'exclusion des IDM) (HR = 1,06 ; IC₉₅ = 1,00-1,11), d'insuffisance cardiaque (HR = 1,09 ; IC₉₅ = 1,03-1,15), d'accidents mortels liés à l'HTA (HR = 1,24 ; IC₉₅ = 1,15-1,33) et d'anévrisme aortique fatal (HR = 1,15 ; IC₉₅ = 1,03-1,28).

En contraste, une augmentation de la consommation d'alcool s'est trouvée associée de façon linéaire et logarithmique à un risque plus faible d'IDM (HR = 0,94 ; IC₉₅ = 0,91-0,97).

Par rapport aux sujets qui déclaraient une consommation hebdomadaire d'alcool $> 0 - \leq 100$ g, les sujets dont la consommation hebdomadaire d'alcool était $> 100 - \leq 200$ g, $> 200 - \leq 350$ ou > 350 g avaient, à 40 ans, une espérance de vie réduite respectivement d'environ 6 mois, 1 à 2 ans et 4 à 5 ans.

En conclusion, chez les buveurs d'alcool habituels vivant dans des pays à revenus élevés, le seuil du risque le plus bas de décès de toute cause est associé à une consommation d'alcool d'environ 100 g/semaine. Pour ce qui est des différentes affections CV (IDM exclus) il n'a pas été mis en évidence de seuil net en deçà duquel une plus faible consommation d'alcool cessait d'être associée à un risque plus faible de survenue d'une affection CV. Ces résultats tendent à indiquer que les seuils de consommation d'alcool que l'on devrait préconiser sont plus bas que ceux recommandés habituellement par les guidelines.

Diabète

Aux États-Unis, la mortalité CV des diabétiques adultes a diminué significativement entre les années 1988-94 et

2010-15

Telle est la conclusion de l'étude de Gregg et al. menée à partir des données de la *National Health Interview Survey Linked Mortality* recueillies entre 1985 et 2015.

Aux États-Unis, la mortalité totale des diabétiques adultes a diminué de 20 % tous les 10 ans entre les années 1988-94 et les années 2010-15 passant de 23,1 à 15,2 pour 1 000 personne-années.

Dans le même laps de temps, la mortalité CV a diminué de 32 % tous les 10 ans passant de 11,0 à 5,2 pour 1 000 personne-années ; la mortalité par cancer a diminué de 16 % tous les 10 ans passant de 4,4 à 3,0 pour 1 000 personne-années ; tandis que la mortalité non liée à une maladie CV ou à un cancer a diminué de 8 % tous les 10 ans passant de 7,7 à 7,1 pour 1 000 personne-années.

Ces 4 types de mortalité ont diminué tout aussi significativement chez les adultes indemnes de diabète, mais la diminution de la mortalité était significativement plus importante chez les diabétiques pour ce qui est de la mortalité totale (p interaction < 0,0001), de la mortalité CV (p pour l'interaction = 0,0214), de la mortalité non liée à une maladie CV ou à un cancer (p pour l'interaction < 0,0001).

Chez les diabétiques, la mortalité totale a surtout diminué chez les patients de sexe masculin âgés de 65 à 74 ans, tandis qu'elle n'a pas diminué chez les diabétiques âgés de 20 à 44 ans.

L'importante différence des modifications de la mortalité liée à une cause spécifique a entraîné de grands changements de la mortalité proportionnelle.

Chez les diabétiques, la proportion de décès d'origine CV a diminué, passant de 47,8 % en 1988-94 à 34,1 % en 2010-15 ; cette diminution a été annulée par d'importantes augmentations de la proportion de décès non liés à une maladie CV ou à un cancer qui est passée de 33,5 % à 46,5 %.

La proportion de décès par cancer est restée relativement stable au fil du temps pour se fixer entre 16 % et 20 %.

La rémission d'un diabète de type 2, même ancien, est

possible grâce à une perte de poids importante et pérenne

Telle est la conclusion de **DiRECT** (Diabetes Remission Clinical Trial) étude ouverte, randomisée, menée par Lean et al. sur 306 patients inclus entre juillet 2014 et août 2017 dans 49 centres d'Ecosse et du Tyneside, une région d'Angleterre.

Les patients inclus, âgés de 20 à 65 ans, avaient un indice de masse corporelle (IMC) compris entre 27 et 45 kg/m² et un diabète de type 2 diagnostiqué dans les 6 années précédentes et non traité par l'insuline.

Après randomisation 1:1, les patients ont été assignés soit à un programme de prise en charge du poids (groupe intervention) soit au traitement médical préconisé par les recommandations (groupe contrôle) avec une stratification en fonction du site d'inclusion.

Dans le groupe intervention, l'intervention comprenait : l'arrêt des anti-diabétiques et des antihypertenseurs ; un régime alimentaire strict (825-853 kcal/j), suivi de son élargissement progressif en 2 à 8 semaines ; un soutien structuré pour assurer le maintien de la perte de poids sur le long terme.

Les participants, les soignants et les assistants de recherche qui recueillaient les données étaient tenus dans l'ignorance de la randomisation que seul le statisticien connaissait.

Co-critères principaux : perte de poids ≥ 15 kg et rémission du diabète (cette dernière était définie par un taux d'hémoglobine glyquée [HbA1c] $< 6,5$ % [< 48 mmol/mol] après au moins deux mois d'arrêt de tout traitement anti-diabétique), évalués au 12^e mois et comparés à leurs valeurs basales.

L'analyse en intention de traiter a finalement porté sur 298 participants (149 dans chacun des 2 groupes).

Au 12^e mois, il a été noté une perte de poids ≥ 15 kg chez 36 (24 %) participants du groupe intervention vs aucun des participants du groupe contrôle ($p < 0,0001$).

Une rémission du diabète a été obtenue chez 68 (46 %) participants du groupe intervention vs 6 (4 %) participants du groupe contrôle (OR = 19,7 ; IC₉₅ =

7,8-49,8 ; $p < 0,0001$).

Dans la population globale de l'étude, le taux de rémission du diabète a varié en fonction de la perte de poids obtenue : aucune rémission n'est survenue chez les 76 participants qui ont pris du poids ; une rémission du diabète a été notée chez 6 (7 %) des 89 participants qui ont maintenu une perte de poids de 0-5 kg, chez 19 (34 %) des 56 participants avec une perte de poids de 5-10 kg, chez 16 (57 %) des 28 participants qui ont perdu 10-15 kg et chez 31 (86 %) des 36 participants qui ont perdu plus de 15 kg.

L'IMC moyen a chuté de $10,0 \pm 8$ kg dans le groupe intervention et de $1,0 \pm 3,7$ kg dans le groupe contrôle (différence ajustée -8,8 kg ; $IC_{95} = -10,3$ à $-7,3$; $p < 0,0001$).

La qualité de vie appréciée sur l'échelle analogique visuelle européenne a augmenté de $7,2 \pm 21,3$ points dans le groupe intervention tandis qu'elle a diminué de $2,9 \pm 15,5$ points dans le groupe contrôle (différence ajustée 6,4 points ; $IC_{95} = 2,5-10,3$; $p = 0,0012$).

Des événements adverses graves ont été signalés chez 7 (4 %) participants du groupe intervention et 1 (1 %) participant du groupe contrôle. Deux événements sérieux (colique hépatique et douleurs abdominales) possiblement en rapport avec le programme d'intervention, sont survenus chez un même participant. Aucun des événements graves n'a conduit le participant à se retirer de l'étude.

En conclusion, même lorsqu'il évolue depuis 6 ans, le diabète de type 2 n'est pas une condition pathologique définitivement acquise. Sa rémission est possible et est intimement liée à l'importance de la perte de poids maintenue pendant 12 mois ; c'est ainsi que, dans cette étude, une telle rémission a été obtenue chez 86 % des participants qui ont perdu au moins 15 kg.

Diabète de type 2 : des règles hygiéno-diététiques globales diminuent le risque CV

Telle est la conclusion de l'étude prospective de Liu et al. menée auprès de 11 527 participants (8 970 femmes qui avaient participé à la Nurses' Health Study et 2 557 hommes inclus dans l'Health Professionals Follow-Up Study), indemnes de maladie CV et de cancer au moment de leur inclusion.

Les facteurs favorables témoignant d'une vie globalement saine comprenaient : diététique de qualité (conforme aux critères de l'Alternative Healthy Eating), absence de tabac, exercice physique régulier d'intensité moyenne/intense (≥ 150 minutes par semaine), consommation modérée d'alcool (5 à 15 g/j pour les femmes ; 5 à 30 g/j pour les hommes).

Lors d'un suivi moyen de 13,3 ans, il a été dénombré 2 311 cas de maladie CV de novo et 858 décès d'origine CV.

Comparés aux hazard ratios (HR) des participants qui n'avaient aucun facteur témoignant d'une vie globalement saine, les HR des participants qui en avaient au moins 3 étaient de : 0,48 pour l'incidence globale des événements CV ; de 0,53 pour l'incidence d'une maladie coronaire ; de 0,33 pour l'incidence d'un AVC et de 0,32 pour un décès de cause CV (tous $p < 0,001$).

Chaque augmentation du nombre des facteurs favorables s'est accompagnée d'une diminution : de 14 % de l'incidence totale des maladies CV, de 12 % de l'incidence d'une maladie coronaire, de 21 % du risque d'AVC et de 27 % du risque de décès d'origine CV (tous $p < 0,001$).

En conclusion, chez les adultes ayant un diabète de type 2, une forte adhésion à un ensemble de mesures caractérisant une vie globalement saine diminue significativement le risque d'événement CV et de décès d'origine CV.

Les diabétiques de type 2 peuvent effectivement tirer bénéfice d'une vie saine pour réduire l'incidence des complications CV inhérentes à leur maladie.

Chez les diabétiques de type 2, les inhibiteurs du co-transporteur-2 sodium/glucose (lglt-2) diminuent le risque de décès et insuffisance cardiaque, en présence ou en l'absence d'une maladie CV

Telle est la conclusion de **CVD-REAL** (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT-2 [sodium-glucose co-transporter-2] Inhibitors), étude observationnelle, internationale (5 pays) menée par Cavender et al. chez plus de 300 000 adultes ayant un diabète de type 2 afin

de déterminer s'il existait une association entre l'initiation d'un traitement par les inhibiteurs du SGLT-2 et la survenue d'un décès ou d'une insuffisance cardiaque, en présence ou en l'absence d'une maladie CV.

Les patients ont été appariés selon qu'ils étaient traités par un inhibiteur du SGLT-2 ou par un autre type d'hypoglycémiant (153 078 patients dans chaque groupe).

Critères principaux : décès, insuffisance cardiaque, et critère associant insuffisance cardiaque et décès.

A l'état basal, 13 % des patients avaient une maladie CV établie.

Comparée à un traitement basé sur un autre type d'hypoglycémiant, la mise sous un inhibiteur du SGLT-2 s'est trouvée associée, en présence ou en l'absence d'une maladie CV :

1. à un risque plus faible de décès (HR = 0,56 ; IC₉₅ = 0,44-0,70 en présence d'une maladie CV établie et HR = 0,56; IC₉₅ = 0,50-0,63 en son absence) ;
2. à un risque plus faible d'insuffisance cardiaque (HR = 0,72 ; IC₉₅ = 0,63-0,82 en présence d'une maladie CV établie et HR = 0,61 ; IC₉₅ = 0,48-0,78 en son absence) ;
3. à un risque plus faible de survenue du critère associant insuffisance cardiaque et décès (HR = 0,63 ; IC₉₅ = 0,57-0,70 en présence d'une maladie CV établie et HR = 0,56 ; IC₉₅ = 0,50-0,62, en son absence).

En conclusion, CVD-REAL montre que, chez les patients diabétiques de type 2, l'instauration d'un traitement par un inhibiteur du SGLT-2 est associée à une diminution du risque de décès et d'insuffisance cardiaque, en présence ou en l'absence d'une maladie CV. Les résultats de cette étude observationnelle concordent avec ceux de 2 études randomisées antérieures à savoir, **EMPA-REG OUTCOME** (EMPAgliflozin Removal of Excess of Glucose OUTCOME) et **CANVAS**

(CANagliflozin cardioVascular Assessment Study). S'ils se trouvaient confirmés sur le long terme, ils permettraient d'affirmer que les inhibiteurs du SGLT-2 sont bénéfiques chez un large éventail de diabétiques de type 2.

Le canakinumab, un anti-inflammatoire inhibiteur de l'interleukine -1 β n'empêche pas la survenue d'un diabète

Telle est la conclusion d'une étude ancillaire de **CANTOS** (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study).

Une inflammation infra-clinique, en partie médiée par l'interleukine (IL)-1 β , participe au développement de la résistance périphérique à l'insuline et de l'altération de la sécrétion pancréatique d'insuline. Il a donc paru intéressant à Everett et coll. de tester l'hypothèse selon laquelle le canakinumab, un inhibiteur de l'IL-1 β , pourrait réduire l'incidence du diabète.

L'étude a été menée auprès des 10 061 patients inclus dans CANTOS ; ces patients avaient des antécédents d'IDM et un taux élevé (≥ 2 mg/l) de CRP (C réactive protéine)- US (ultra-sensible).

Après randomisation, ils ont été assignés à prendre soit un placebo soit du canakinumab à la posologie de 50 mg, 150 mg, ou 300 mg administrée par voie sous-cutanée tous les trois mois.

Les auteurs ont ainsi testé les effets du canakinumab sur la survenue d'événements CV majeurs en présence ou en l'absence de diabète à l'état basal ; ils ont également tenté de déterminer, dans une analyse préséparée, si le canakinumab était capable de réduire le risque de survenue d'un diabète de type 2 chez les patients qui, à l'état basal, avaient un pré-diabète défini sur des critères stricts ; ils ont enfin évalué l'effet du canakinumab sur la glycémie à jeun et sur le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) en présence ou en l'absence de diabète.

À l'état basal, sur les 10 061 participants à l'étude, 4 057 (40,3 %) avaient un diabète, 4 960 (49,3 %) avaient un pré-diabète et 1 044 (10,4 %) avaient une glycémie normale.

Lors d'un suivi moyen de 3,7 ans, les taux de CRP-US des patients indemnes de diabète qui, à l'état basal, étaient dans les terciles les plus élevés, se sont trouvés associés à un risque accru de diabète (l'incidence du diabète passant de 3,2 à 4,4 pour 100 personne-années ; $p = 0,003$).

L'effet du canakinumab 150 mg a eu une amplitude comparable à celle du

placebo sur le taux des événements CV majeurs, tant chez les patients qui avaient un diabète (HR = 0,85; IC₉₅ = 0,70-1,03), que chez les patients qui avaient un pré-diabète (HR = 0,86 ; IC₉₅ = 0,70-1,06) et que chez les sujets qui étaient normoglycémiques (HR = 0,81; IC₉₅ = 0,49-1,35).

Bien qu'il ait diminué de façon importante les taux de CRP-US et d' IL-6, le canakinumab n'a pas réduit significativement l'incidence des nouveaux cas de diabète, dont les taux respectifs étaient de 4,2, 4,2, 4,4 et 4, 1, pour 100 personne-années dans les groupes placebo, canakinumab 50 mg, canakinumab 150 mg et canakinumab 300 mg (log-rank p = 0,84).

Le HR comparant toutes les posologies de canakinumab au placebo était de 1,02 (IC₉₅ = 0,87-1,19 ; p = 0,82). Le canakinumab a diminué le taux d'HbA1c pendant les 6-9 premiers mois de traitement, mais sur le long cours, il n'a pas eu d'effet bénéfique notable sur la glycémie à jeun et les taux d' HbA1c.

En conclusion, bien que l'inhibition de l'IL-1 β par le canakinumab ait eu un effet semblable sur les effets CV majeurs, tant chez les diabétiques que chez les patients indemnes de tout diabète, avec un recul de 3,7 ans le traitement n'a pas réduit la survenue de nouveaux cas de diabète.

Cardiologie générale

Les infections respiratoires, et notamment la grippe, peuvent être à l'origine d'un IDM aigu

Telle est la conclusion de l'étude de Kwong et al. qui ont tenté d'évaluer l'association possible entre une infection grippale confirmée par des examens de laboratoire hautement spécifiques et les hospitalisations pour IDM aigu appréciées sur les données administratives.

La période de risque a été définie comme étant la période de 7 jours suivant les premiers symptômes de l'affection grippale ; la période contrôle a été définie comme celle couvrant une période d'un an avant et après la période de risque.

L'analyse a porté sur 364 hospitalisations pour IDM aigu survenues un an avant et un an après la mise en évidence de tests positifs pour la grippe. Sur ces 364 hospitalisations, 20 sont survenues pendant la période de risque et 344 sont survenues pendant la période contrôle.

Le rapport de fréquence entre les hospitalisations pendant la période de risque et les hospitalisations lors de la période contrôle était de 6,05 ($IC_{95} = 3,86-9,50$). Il n'a pas été noté d'augmentation de la fréquence de l'IDM après le 7^e jour.

Le taux de survenue d'un IDM aigu dans les 7 jours suivant la mise en évidence de l'influenza B, de l'influenza A, d'un virus respiratoire syncytial ou d'autres virus était respectivement de 10,11 ($IC_{95} = 4,37-23,38$), 5,17 ($IC_{95} = 3,02-8,84$), 3,51 ($IC_{95} = 1,11-11,12$) et 2,77 ($IC_{95} = 1,23-6,24$).

Si des études antérieures ont pu suggérer qu'il y avait bien une association entre la grippe et l'IDM aigu, elles étaient basées sur des mesures non spécifiques de l'infection virale et leur concept pouvait être à l'origine de nombreux biais. En contraste, cette étude a le mérite d'avoir confirmé la réalité de l'infection grippale par des examens de laboratoire hautement spécifiques.

Ces 10 dernières années, la consommation d'opiacés a augmenté significativement chez les femmes enceintes parallèlement aux événements CV

C'est ce qu'a montré l'étude rétrospective de Salihu et al. menée sur les dossiers de toutes les patientes enceintes âgées de 13 à 49 ans sorties des hôpitaux non fédéraux entre 2002 et 2014.

La consommation d'opiacés pendant la grossesse a été systématiquement évaluée.

Critère principal : survenue d'un IDM aigu ou d'un arrêt cardiaque pendant la grossesse ou l'accouchement.

Parmi les 57,4 millions de patientes hospitalisées pour une cause liée à la grossesse, 511 469 (environ 1 %) utilisaient de façon certaine des opiacés, de la cocaïne et/ou des amphétamines.

Pendant la période de l'étude, il a été noté une augmentation de 300 % de la consommation d'opiacés durant la grossesse, une diminution significative de celle de cocaïne, tandis que celle des amphétamines restait stable.

Sur un laps de temps de 12 années, l'augmentation de la consommation d'opiacés a été parallèle à l'augmentation de 50 % de l'incidence des événements

cardiaques maternels.

En conclusion, pendant la précédente décade la consommation d'opiacés a augmenté significativement chez les femmes enceintes parallèlement à l'augmentation de l'incidence des événements cardiaques aigus durant la grossesse et l'accouchement.

Grossesse chez les cardiaques : la mortalité est devenue rare, mais la morbidité reste significative

Telle est la conclusion de **CARPREG II** (Cardiac Disease in Pregnancy), étude prospective menée au Canada, à Toronto et Vancouver par Silversides et al. afin d'évaluer les complications cardiaques de la grossesse et le moment de leur survenue et de tenter d'établir un indice de stratification du risque.

L'analyse a ainsi porté sur 1 938 grossesses. Des complications cardiaques sont survenues dans 16 % de ces grossesses ; elles étaient essentiellement liées à des troubles du rythme ou à une insuffisance cardiaque.

Bien que, globalement, le taux des complications cardiaques ne se soit pas modifié au cours du temps, la fréquence de l'œdème aigu du poumon a diminué significativement passant de 8 % entre 1994 et 2001 à 4 % entre 2001 et 2014 ($p = 0,012$).

On a pu identifier dix facteurs prédictifs (classés en 3 catégories) de la survenue d'une complication cardiaque maternelle, auxquels étaient attribués un certain nombre de points :

5 facteurs étaient des facteurs généraux (antécédents d'événements cardiaques ou de troubles du rythme : 3 points, classe fonctionnelle NYHA III-IV à l'état basal ou cyanose : 3 points, valvulopathie à haut risque/obstruction de la chambre de chasse du VG : 2 points, dysfonction ventriculaire systolique \geq légère : 2 points, absence de chirurgie cardiaque antérieure : 1 point) ;

4 facteurs étaient liés à la présence d'une lésion spécifique (valves mécaniques : 3 points, affections aortiques à haut risque : 2 points, hypertension artérielle pulmonaire : 2 points, maladie coronaire : 2 points) ;

1 de ces facteurs ciblait le risque au moment de l'accouchement (évaluation tardive de la grossesse : 1 point).

Ces 10 facteurs prédictifs ont été inclus dans un nouvel indice de risque qui a évalué la probabilité de survenue d'une complication cardiaque ; elle était de :

- 5 % pour un score de 0 à 1 point ;
- 10 % pour un score de 2 points ;
- 15 % pour un score de 3 points ;
- 22 % pour un score de 4 points ;
- 41 % pour un score > 4 points.

En conclusion, chez les femmes enceintes présentant une cardiopathie, la grossesse continue d'être associée à une morbidité significative, mais la mortalité est devenue rare. La prédiction de la survenue d'une complication cardiaque maternelle peut être améliorée par le calcul d'un nouveau score de risque intégrant plusieurs facteurs.

Par rapport à la warfarine, l'apixaban est le plus sûr des AOD

Telle est la conclusion de l'étude de Vinogradova et al. qui s'étaient fixés pour but de déterminer l'association qui pouvait exister entre les AOD, comparés à la warfarine, et le risque de survenue d'un accident hémorragique, d'un AVC ischémique, d'un événement thromboembolique veineux et d'un décès de toute cause.

L'étude prospective, ouverte, a été menée au Royaume-Uni, à partir des données recueillies par les généralistes contribuant à la Recherche en général et à la Recherche clinique.

Elle a porté sur une cohorte de participants traités entre 2011 et 2016 par les anticoagulants : 132 231 étaient sous warfarine, 7 744 sous dabigatran, 37 863 sous rivaroxaban et 18 223 sous apixaban ; les patients n'avaient pas reçu d'anticoagulant dans les 12 mois précédant l'étude.

Deux sous-groupes ont été individualisés : 103 270 patients avaient une FA ; 92 791 patients en étaient indemnes.

Chez les patients qui avaient une FA, comparés à la warfarine :

- l'apixaban s'est trouvé associé à une diminution du risque de saignement majeur (HR ajusté = 0,66 ; IC₉₅ = 0,54 à 0,79) et d'hémorragie intracrânienne (HR ajusté = 0,40 ; IC₉₅ = 0,25 à 0,64);

- le dabigatran s'est trouvé associé à une diminution du risque d'hémorragie intracrânienne (HR ajusté = 0,45 ; IC₉₅ = 0,26 à 0,77).

- le rivaroxaban (HR ajusté = 1,19 ; IC₉₅ = 1,09 à 1,29) et l'apixaban à faibles doses (HR ajusté = 1,27 ; IC₉₅ = 1,12 à 1,45) se sont trouvés associés à une augmentation du risque de décès de toute cause.

Chez les patients qui n'avaient pas de FA, comparés à la warfarine :

- l'apixaban s'est trouvé associé à une diminution du risque de saignement majeur (HR ajusté = 0,60 ; IC₉₅ = 0,46-0,79), du risque de saignement digestif quelle que soit sa localisation (HR ajusté = 0,55 ; IC₉₅ = 0,37 à 0,83) et du risque de saignement du tractus digestif supérieur (HR ajusté = 0,55 ; IC₉₅ = 0,36 à 0,83) ;

-le rivaroxaban s'est trouvé associé à une diminution du risque d'hémorragie intracrânienne (HR ajusté 0,54 ; IC₉₅ = 0,35 à 0,82).

-le rivaroxaban (HR ajusté = 1,51 ; IC₉₅ = 1,38 à 1,66) et l'apixaban à faibles doses (HR ajusté = 1,34 ; IC₈₅ = 1,13 à 1,58) se sont trouvés associés à une augmentation du risque de décès de toute cause.

En conclusion, comparé à la warfarine, l'apixaban s'est avéré être l'AOD le plus sûr dans la mesure où il s'est accompagné d'un moindre risque de saignement majeur, d'hémorragies intracrâniennes et de saignement digestif. Comparés à la warfarine, le rivaroxaban et l'apixaban à faibles doses se sont trouvés associés à une augmentation du risque de décès de toute cause.

La réponse VG à l'effort des adolescents nés avant terme est altérée

Telle est la conclusion de **YACHT** (*Young Adult Cardiovascular Health sTudy*) menée par Huckstep et al. chez 101 jeunes adultes normotendus nés avant terme ou à terme ; avant terme : n = 47 sujets; durée moyenne de la gestation : 32,8

± 3,2 semaines ; à terme : n = 54 sujets.

Tous ont bénéficié d'une E2D de repos et d'effort, l'imagerie apicale des 4 cavités étant enregistrée pendant l'effort à 40 %, 60 % et 80 % de la capacité maximale d'effort.

Les sujets nés avant terme avaient une plus grande masse VG ($p = 0,015$) avec un plus faible pic systolique du strain longitudinal ($p = 0,038$) et, au repos, une FEVG semblable à celle des sujets nés à terme ($p = 0,62$).

Cependant, à une intensité d'effort de 60 % de la capacité maximale, la FEVG était plus basse de 6,7 % chez les sujets nés avant terme ($71,9 \pm 8,7$ % vs $78,6 \pm 5,4$ % ; $p = 0,004$) ; la FEVG a continué à décliner et, à 80 % de la capacité maximale d'effort, elle se trouvait de 7,3 % plus basse que celle des sujets nés à terme ($69,8 \pm 6,4$ % vs $77,1 \pm 6,3$ % ; $p = 0,004$).

La réserve sous-maximale de débit cardiaque était, à 40 % du pic de l'effort, plus basse de 56 % chez les sujets nés avant terme comparés aux sujets contrôle nés à terme ($729 \pm 1,162$ ml/min/m² vs $1,669 \pm 937$ ml/min/m² ; $p = 0,021$).

Dans le groupe des sujets nés avant terme, la taille du VG et le pic systolique du strain longitudinal de repos étaient des facteurs prédictifs de l'augmentation de la FEVG entre l'état de repos et l'intensité de l'effort mené à 60 % de son pic (respectivement : $r = 0,68$; $p = 0,009$ et $r = 0,56$; $p = 0,031$).

En conclusion, la réponse VG est altérée chez les jeunes adultes nés avant terme, soumis à un exercice physique ; cela suggère une diminution de la réserve fonctionnelle de leur myocarde qui pourrait expliquer le risque accru de survenue, chez eux, d'une insuffisance cardiaque précoce.

Le tafamidis améliore significativement le pronostic de la cardiomyopathie amyloïde à la transthyrétine

Telle est la conclusion d'**ATTR-ACT** (*tafamidis Phase 3 Transthyretin Cardiomyopathy Trial*), étude multicentrique, internationale, randomisée, de phase 3, contrôlée vs placebo, menée en double aveugle par Maurer et al. chez 441 patients qui avaient une cardiomyopathie amyloïde à la transthyrétine (TTR).

Après randomisation 2:1:2, les patients ont reçu pendant 30 mois, soit tafamidis 80 mg, soit tafamidis 20 mg, soit un placebo.

Résultats : la mortalité de toute cause et le taux des hospitalisations pour une cause cardiovasculaire (critères principaux) étaient significativement plus faibles sous tafamidis (n = 264 patients) que sous placebo (n = 177 patients) (p < 0,001).

Comparé au placebo, le tafamidis s'est trouvé associé à une plus faible mortalité (78 décès sur 264 patients [29,5 %] vs 76 décès sur 177 patients [42,9 %]; HR = 0,70 ; IC₉₅ = 0,51-0,96) et à un moindre taux d'hospitalisations de cause cardiovasculaire avec un rapport de risque relatif de 0,68 (0,48 par an vs 0,70 par an ; IC₉₅ = 0,56-0,81).

Au 30^e mois, le tafamidis s'est trouvé significativement associé à une moindre diminution de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (p < 0, 001) et du score qui apprécie la qualité de la vie au moyen d'un questionnaire (critères secondaires) (p < 0,001).

L'incidence et les différents types d'événements adverses étaient semblables sous tafamidis et placebo.

En conclusion, chez les patients présentant une cardiomyopathie amyloïde à la transthyrétine, la mise sous tafamidis diminue la mortalité de toute cause, les hospitalisations liées à une cause cardiovasculaire et réduit le déclin de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie.

L'amylose est une maladie systémique caractérisée par le dépôt extra cellulaire dans de nombreux organes d'une substance amyloïde dérivée des protéines. Elle survient quand des polypeptides natifs ou mutants se plient mal et s'agrègent sous forme de fibrilles.

Ces dépôts amyloïdes causent des dommages locaux au niveau des cellules où ils s'accumulent ce qui entraîne divers symptômes.

Au moins 23 protéines différentes se trouvent associées à l'amylose.

L'amylose héréditaire la plus commune est l'amylose à la TTR. Elle est causée par la plicature défectueuse des monomères issus de la TTR. La mutation du gène de la TTR entraîne l'instabilité de la TTR et la formation de fibrilles qui se déposent au niveau du myocarde induisant la cardiomyopathie amyloïde dont le pronostic est redoutable avec survenue progressive d'une insuffisance cardiaque.

On en rapproche la cardiomyopathie amyloïde à TTR de type sauvage (wild-type TTR) du sujet âgé dans laquelle la TTR native se déstabilise et se ré-agrège pour provoquer une forme non familiale d'amylose.

On ne dispose d'aucun traitement pharmacologique approuvé pour traiter cette maladie.

Actuellement, le tafamidis se lie à la TTR, empêchant la dissociation du tétramère et la formation d'amylose.

AVC : une thrombectomie tardive peut améliorer le pronostic fonctionnel en cas de discordance entre un déficit clinique sévère et le volume de l'infarctus cérébral

Telle est la conclusion de **DAWN** (DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo) étude randomisée, multicentrique (26 sites aux Etats Unis, au Canada, en Europe et en Australie), menée par Nogueira et al. pour apprécier les effets, encore discutés, d'une thrombectomie mécanique endovasculaire effectuée plus de 6 heures après la survenue d'un accident vasculaire (AVC) ischémique.

L'étude a porté sur 206 patients qui avaient une occlusion de la carotide interne dans sa portion intracrânienne ou une occlusion de la portion proximale de l'artère cérébrale moyenne et dont on savait qu'ils allaient bien 6 à 24 heures avant l'AVC et qui présentaient une discordance entre la sévérité du déficit clinique et le volume de l'infarctus cérébral

Après randomisation, les patients ont été assignés soit à une thrombectomie associée au traitement standard (groupe thrombectomie ; n = 107) ou au seul traitement standard (groupe contrôle ; n = 99). Le délai moyen entre le moment où l'on savait que le patient allait bien (donc avant l'AVC) et la randomisation était de 12,2 heures dans le groupe thrombectomie et de 13,3 heures dans le groupe contrôle.

Co-critères principaux : score moyen d'invalidité apprécié sur l'échelle modifiée de Rankin (dont les valeurs s'échelonnent entre 0 [décès] et 10 [absence de symptômes ou d'invalidité]) et score d'indépendance fonctionnelle apprécié également sur l'échelle modifiée de Rankin (dont les valeurs s'échelonnent entre 0 et 6, les valeurs 0, 1, ou 2 traduisant une indépendance fonctionnelle tandis que des valeurs plus élevées indiquent un handicap séquellaire important) appréciés au 90^e jour.

L'inclusion des patients a été interrompue au 31^e mois au vu des résultats d'une analyse intermédiaire préspecifiée.

Au 90^e jour, le score moyen d'invalidité apprécié sur l'échelle modifiée de Rankin était de 5,5 dans le groupe thrombectomie vs 3, 4 dans le groupe contrôle (différence ajustée [analyse Bayésienne], 2,0 points ; IC₉₅ = 1,1-3,0 ; probabilité de supériorité : > 0,999) et le taux moyen d'indépendance fonctionnelle apprécié également sur l'échelle modifiée de Rankin était de 49 % dans le groupe thrombectomie vs 13 % dans le groupe contrôle (différence ajustée, 33 % ; IC₉₅ = 24-44 ; probabilité de supériorité : > 0,999).

L'effet bénéfique de la thrombectomie s'est trouvé confirmé dans tous les sous-groupes préspecifiés, définis en fonction de l'âge (< 80 ans ou ≥ 80 ans), de la gravité de l'AVC, du moment du traitement, de la topographie de l'occlusion ; cependant, la puissance de l'étude n'était pas suffisante pour objectiver des différences entre les sous-groupes analysés.

Le taux d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques n'était pas significativement différent dans les 2 groupes (6 % dans le groupe thrombectomie vs 3 % dans le groupe contrôle ; p = 0,50) ; de même, la mortalité au 90^e jour ne différait pas significativement dans les 2 groupes (respectivement, 19 % et 18 % ; p = 1,00).

En conclusion, au sein des patients qui ont fait un AVC et dont on sait qu'ils allaient bien dans les 6 à 24 heures précédentes et qui présentent une discordance entre le déficit clinique et le volume de l'infarctus cérébral, une thrombectomie tardive associée au traitement standard améliore davantage le pronostic fonctionnel au 90^e jour que le seul traitement standard.

AVC ischémique datant de 6 à 12 heures : la thrombectomie endovasculaire associée au traitement médical améliore davantage le pronostic fonctionnel que le seul traitement médical

C'est ce qu'a montré **DEFUSE 3** (Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke) étude multicentrique (38 centres aux Etats-Unis), randomisée, ouverte menée par Albers et al.

L'étude avait pour but d'évaluer l'effet d'une thrombectomie réalisée chez des patients qui avaient fait un AVC ischémique survenu brusquement 6 à 12 heures

auparavant ; pour être inclus, les patients devaient avoir, à l'angioscanner carotide ou en IRM : une occlusion de la partie proximale de l'artère cérébrale moyenne ou de l'artère carotide interne ; une zone infarctée d'un volume < 70 ml ; une zone ischémique notable avec un rapport de volume tissulaire ischémique en imagerie $\geq 1,8$.

L'estimation du volume de la zone ischémique et des zones intermédiaires situées entre ischémie et infarctus ont été analysées à partir des données du scanner de perfusion et de l'IRM de diffusion calculées par un processeur automatique.

Après randomisation, les patients ont été assignés à une thrombectomie endovasculaire associée au traitement médical (groupe thrombectomie-traitement médical) ou au seul traitement médical (groupe traitement médical).

Dans le groupe thrombectomie, en cas de sténose athéromateuse serrée ou d'occlusion de la portion cervicale de la carotide interne, il était autorisé de réaliser une angioplastie carotide avec ou sans stent.

Pour ce qui est du traitement médical, le t-PA (tissue plasminogen activator) n'était pas autorisé par voie artérielle ; il l'était par voie veineuse s'il pouvait être initié dans les 4,5 heures suivant le début des symptômes.

Critère principal : score sur l'échelle modifiée de Rankin au 90^e jour (ce score va de 0 à 6, les valeurs plus élevées traduisant un plus grand handicap).

L'étude a été terminée prématurément après la randomisation de 182 patients : 92 dans le groupe thrombectomie-traitement médical et 90 dans le groupe traitement médical.

Comparé au seul traitement médical, la thrombectomie endovasculaire accompagnée d'un traitement médical s'est trouvée associée, au 90^e jour, à une modification favorable du score sur l'échelle modifiée de Rankin traduisant un meilleur pronostic fonctionnel (OR = 2,77 ; $p < 0,001$) et un pourcentage plus élevé de patients fonctionnellement indépendants définis par un score de 0 à 2 sur l'échelle modifiée de Rankin (45 % vs 17 % ; $p < 0,001$).

Au 90^e jour, la mortalité a été de 14 % dans le groupe thrombectomie-traitement médical et de 26 % dans le groupe traitement médical ($p = 0,05$).

Il n'a pas été noté de différence significative entre les 2 groupes quant à la fréquence des hémorragies intracrâniennes symptomatiques (respectivement, 7 % et 4 % ; $p = 0,75$) et des graves effets adverses (respectivement, 43 % et 53 % ; $p = 0,18$).

En conclusion, chez les patients qui font un AVC ischémique et qui sont porteurs d'une occlusion de la partie proximale de l'artère cérébrale moyenne ou une occlusion de l'artère carotide interne avec un tissu cérébral ischémique mais pas encore infarci, une thrombectomie réalisée dans les 6 à 12 heures après le début des symptômes et associée au traitement médical s'est accompagnée d'un meilleur pronostic fonctionnel que le seul traitement médical standard.

AVC ischémique aigu : en cas d'échec de la thrombectomie endovasculaire, l'angioplastie/stenting de sauvetage réalisée immédiatement peut améliorer le pronostic fonctionnel

C'est ce qu'a montré l'étude rétrospective, multicentrique, menée par Chang et al. en Corée du Sud chez 591 patients hospitalisés, entre 2010 et 2015, pour un AVC ischémique lié à l'occlusion artérielle de la carotide interne dans sa portion intracrânienne ou de l'artère cérébrale moyenne.

Les patients ont tous été traités, dans un premier temps, par une thrombectomie endovasculaire (par un stent récupérateur [stent retriever]) qui a échoué chez 148 patients (25,0 %).

Chez 48 de ces 148 patients, la thrombectomie a été immédiatement complétée par une angioplastie/stenting et le devenir de ces 48 patients a été comparé à celui des 100 patients qui n'avaient pas bénéficié d'une angioplastie/stenting (groupe témoin).

L'angioplastie/stenting a permis de recanaliser l'artère restée occluse chez 31 des 48 patients (64,8 %) qui avaient bénéficié de cette procédure.

Par rapport au groupe témoin qui n'avait pas eu d'angioplastie/stenting, la recanalisation s'est accompagnée d'une meilleure récupération neurologique attestée par un score modifié de Rankin de 0 à 2 (obtenu chez 39,6 % vs 22,0 % des patients ; $p = 0,031$). Cet effet bénéfique a été obtenu sans augmentation du risque d'hémorragie cérébrale symptomatique (16,7 % vs 20,0 % ; $p = 0,823$) et de

la mortalité (12,5 % vs 19,0 % ; $p = 0,360$).

La recanalisation réussie par angioplastie/stenting s'est trouvée associée à un pronostic fonctionnel favorable dans 54,8 % des cas (succès comparable à celui de la thrombectomie mécanique qui, réalisée dans les 4 à 6 heures suivant les premiers symptômes avait réussi dans 55,4 % des cas).

En analyse multivariée, il a été noté, après ajustement, que l'angioplastie/stenting s'accompagnait d'une meilleure évolution neurologique et ce, indépendamment des autres facteurs (OR = 3,393; IC₉₅ = 1,192-9,655 ; $p = 0,022$).

A l'angio-IRM effectuée chez 23 des 31 patients (74,2 %) traités avec succès par angioplastie/stenting, le stent est resté perméable chez 20/23 patients (87,0 %).

Le traitement antiagrégant plaquettaire par les inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa s'est trouvé associé à la perméabilité du stent, sans augmentation du risque d'hémorragie cérébrale symptomatique.

En conclusion, cette étude rétrospective montre qu'en cas d'échec de la thrombectomie endovasculaire effectuée pour traiter un AVC ischémique aigu lié à l'occlusion de la circulation cérébrale antérieure, la réalisation immédiate d'une angioplastie/stenting de sauvetage améliore le pronostic fonctionnel dans près de 55 % des cas sans augmenter le risque d'hémorragie cérébrale et de décès. Ces résultats mériteraient d'être confirmés sur une plus grande échelle par une étude contrôlée, randomisée.

Après un AVC/AIT ischémique, la triple antiagrégation plaquettaire (AAP) ne réduit ni l'incidence ni la sévérité des récurrences et augmente le risque de saignement majeur

Telle est la conclusion de **TARDIS** (Triple Antiplatelets for Reducing Dependency after Ischaemic Stroke), étude de supériorité, internationale (Danemark, Georgie, Nouvelle Zélande, Royaume Uni), multicentrique (106 sites), prospective, randomisée, ouverte menée entre 2009 et 2016 par Bath et al.

L'étude a porté sur 3 096 adultes qui avaient fait un AVC ou un AIT ischémique dans les 48 heures précédentes. Après randomisation informatisée 1:1, les patients ont été assignés à recevoir soit une dose de charge d'AAP (aspirine : 300 mg ; clopidogrel : 300 mg ; dipyridamole : 200 mgx2) suivie pendant 30 jours,

d'une triple AAP (association d'aspirine 75 mg, clopidogrel 75 mg et dipyridamole 200 mg x2/j ; n=1 556 patients) soit un traitement conventionnel basé sur les recommandations (à savoir, soit clopidogrel seul soit une association d'aspirine et dipyridamole ; n = 1 540 patients).

Critère principal : incidence combinée et sévérité de toute récurrence d'AVC/AIT (ischémique ou hémorragique évaluée sur l'échelle modifiée de Rankin) survenue dans les 90 jours suivant l'inclusion et reconnue par un suivi téléphonique centralisé tenu dans l'ignorance du traitement auquel avait été assigné le patient.

L'essai a été interrompu prématurément sur la recommandation du Comité de surveillance.

L'incidence et la récurrence de l'AVC/AIT ne différaient pas selon que les patients étaient sous le traitement intensif ou sous le traitement préconisé par les recommandations (93 [6 %] participants vs 105 [7 %] ; OR ajusté = 0,90 ; IC₉₅ = 0,67-1,20 ; p = 0,47).

En contraste, la triple AAP s'est trouvée associée à des saignements plus nombreux et plus sévères (OR ajusté = 2,54 ; IC₉₅ = 2,05-3,16 ; p < 0,0001).

En conclusion, après un accident ischémique cérébral récent, une AAP intensive comparée au traitement classique, ne diminue pas l'incidence et la sévérité des récurrences d'AVC/AIT et augmente significativement le risque de saignement majeur. En conséquence, la triple AAP ne devrait pas être utilisée en pratique clinique de routine dans cette situation.

AVC ischémique par embolie idiopathique : le rivaroxaban n'est pas supérieur à l'aspirine pour prévenir une récurrence et augmente le risque hémorragique

Telle est la conclusion de l'étude randomisée **NAVIGATE ESUS** (New Approach Rivaroxaban Inhibition of Factor Xa in a Global Trial vs ASA to Prevent Embolism in Embolic Stroke of Undetermined Source) menée par Hart et al. chez des patients qui avaient fait récemment un AVC ischémique présumé être d'origine embolique et chez qui il n'existait ni sténose artérielle, ni lacune, ni source cardiaque d'embolie. L'étude avait pour but de comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi du rivaroxaban 15 mg/j vs aspirine 100 mg/j en prévention de la récurrence de l'AVC. La question est d'importance, car les AVC liés à une embolie d'origine

indéterminée représentent 20 % des AVC ischémiques et ont un taux de récurrence élevé.

Critère composite principal d'efficacité : délai de survenue d'une première récurrence de l'AVC ischémique, AVC hémorragique, embolie systémique.

Critère principal de sécurité : taux d'hémorragies majeures.

L'analyse a porté sur les données de 7 213 participants inclus dans 459 sites ; après randomisation, 3 609 patients ont été assignés au rivaroxaban et 3 604 à l'aspirine.

Suivi moyen 11 mois ; l'essai a alors été prématurément interrompu, car le rivaroxaban ne réduisait pas davantage la récurrence de l'AVC que l'aspirine et exposait à un risque accru de saignement.

Le critère composite principal d'efficacité est survenu chez 172 patients du groupe rivaroxaban (taux annualisé : 5,1 %) et chez 160 patients du groupe aspirine (taux annualisé : 4,8 %) (HR = 1,07 ; IC₉₅ = 0,87-1,33; p = 0,52).

Une récurrence d'AVC ischémique est survenue chez 158 patients du groupe rivaroxaban (taux annualisé : 4,7 %) et chez 156 patients du groupe aspirine (taux annualisé : 4,7 %).

Une hémorragie majeure a été notée chez 62 patients du groupe rivaroxaban (taux annualisé : 1,8 %) et chez 23 patients du groupe aspirine (taux annualisé : 0,7 %) (HR = 2,72; IC₉₅ = 1,68-4,39; p < 0,001).

En conclusion, en présence d'un premier AVC lié à une embolie de source indéterminée, le rivaroxaban ne s'est pas montré supérieur à l'aspirine pour prévenir la récurrence de l'AVC et s'est trouvé associé à un risque plus élevé de saignements.

Après un AVC/AIT mineur, le taux d'événements CV dont l'AVC est de 6,4 % la 1^{ère} année et de 6,4 % entre la 2^e et 5^e année

C'est ce qu'ont montré Amarenco et al. à partir des données d'un registre international (21 pays) dans lequel avaient été inclus, entre 2009 et 2011, 4 789

patients qui avaient présenté, dans les 7 jours précédant l'inclusion, un AIT ou un AVC ischémique mineur.

Critère composite principal : AVC, SCA, décès de cause CV.

L'analyse a porté sur 3 847 patients. Le critère composite principal est survenu chez 469 patients ; 235 événements (50,1 %) sont survenus entre la 2^e et la 5^e année.

A 5 ans, un AVC est survenu chez 345 patients (taux cumulé estimé 9,5 % ; IC₉₅ = 8,5-10,5) ; chez 143/345 patients (43,2 %) l'AVC est survenu entre la 2^e et la 5^e année.

A 5 ans, les taux de décès de toute cause, de décès de cause CV, d'hémorragies intracrâniennes et de saignements majeurs étaient respectivement de 10,6 %, 2,7 %, 1,1 % et 1,5 %.

En analyses multivariées, l'athérosclérose d'une importante artère ipsilatérale, une embolie cardiaque et un score ABCD ≥ 4 à l'état basal (il s'agit d'un score de risque d'AVC côté de 0 à 7, les scores les plus élevés traduisant le risque le plus élevé) étaient, pour chacun d'entre eux, associés à une augmentation du risque d'AVC.

En conclusion, après un AVC/AIT mineur, le taux d'événements CV, dont l'AVC, est de 6,4 % la première année et de 6,4 % entre la 2^e et 5^e année.

Références bibliographiques

Prévention primaire

- ASCEND Study Collaborative Group : Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2018; 379:1529-39.
- Estruch R et al. : Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. N Engl J Med 2018; 378:e34.
- Gaziano JM et al. : Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised,

double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018; 392: 1036-46.

- McNeil JJ et al. for the ASPREE group : Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. N Engl J Med 2018; 379:1499-508.
- McNeil JJ et al. for the ASPREE group : Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy elderly. N Engl J Med 2018; 379:1509-18.
- McNeil JJ et al. for the ASPREE group : Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. N Engl J Med 2018; 379:1519-28.
- Rothwell PM et al. : Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet 2018; 392: 387-99.

Facteurs de risque CV

HTA

- Azizi M et al. : Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO) : a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. Lancet 2018; 391: 2335-45.
- Gupta A et al. : Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. Lancet 2018; 392: 1127-37.
- Kandzari DE et al. : Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept, randomised trial. Lancet 2018; 391: 2346-55.
- Krieger EM et al. : Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). Hypertension. 2018 ; 71 : 681-90.
- McManus RJ et al. on behalf of the TASMING4 investigators : Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMING4): an unmasked randomised controlled

trial. Lancet 2018; 391: 949-59.

Dyslipidémies

- Cook NR et al. : Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk Prediction Among Women. J Am Coll Cardiol 2018;72:287-96.

Obésité

- Bjerregaard LG et al. : Change in Overweight from Childhood to Early Adulthood and Risk of Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2018; 378:1302-12.

- Foy AJ et al. : Relation of Obesity to New-Onset Atrial Fibrillation and Atrial Flutter in Adults. Am J Cardiol 2018;121:1072-5.

- Krittanawong C et al. : Meta-Analysis Comparing Frequency of Overweight Versus Normal Weight in Patients With New-Onset Heart Failure. Am J Cardiol 2018;121:836-43.

- Mongraw-Chaffin M et al. : Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. J Am Coll Cardiol 2018;71:1857-65.

Tabac

- Hu Y et al. : Smoking Cessation, Weight Change, Type 2 Diabetes, and Mortality. N Engl J Med 2018; 379:623-32.

Alcool

- Wood A M et al. : Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. Lancet 2018; 391: 1513-23.

Diabète

- Cavender MA et al. : SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Risk. An Analysis of CVD-REAL. J Am Coll Cardiol 2018;71:2497-506.

- Everett BM et al. : Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention and Management of Diabetes. J Am Coll Cardiol 2018;71:2392-401.

- Gregg EW et al. : Trends in cause-specific mortality among adults with and without diagnosed diabetes in the USA: an epidemiological analysis of linked national survey and vital statistics data. Lancet 2018; 391: 2430-40.
- Lean MEJ et al. : Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet 2018; 391: 541-51.
- Liu G et al. : Influence of Lifestyle on Incident Cardiovascular Disease and Mortality in Patients With Diabetes Mellitus. J Am Coll Cardiol 2018;71:2867-76.

Cardiologie générale

- Huckstep OJ et al. : Physiological Stress Elicits Impaired Left Ventricular Function in Preterm-Born Adults (YACHT study). J Am Coll Cardiol 2018;71:1347-56.
- Kwong JC et al. : Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. N Engl J Med 2018 ; 378 : 345-53.
- Maurer MS et al. : Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med 2018; 379:1007-16.
- Salihi HM et al. : Opioid Drug Use and Acute Cardiac Events Among Pregnant Women in the United States. Am J Med 2018 ; 131, 64-71.
- Silversides CK et al. : Pregnancy Outcomes in Women With Heart Disease. The CARPREG II Study. J Am Coll Cardiol 2018;71:2419-30.
- Vinogradova Y et al. : Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting : cohort study in primary care. BMJ 2018 ; 362 : k2505.

AVC/AIT

- Albers GW et al. for the DEFUSE 3 Investigators : Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. N Engl J Med 2018;378:708-18.
- Amarenco P et al. for the TIAregistry.org Investigators : Five-Year Risk of Stroke after TIA or Minor Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2018 ; 378 : 2182-90.

- Bath PM et al. for the TARDIS Investigators : Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial. *Lancet* 2018; 391: 850-9.
- Chang Y et al. : Rescue Stenting for Failed Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Multicenter Experience. *Stroke* 2018; 49: 958-64.
- Hart RG et al. : Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018; 378:2191-201.
- Nogueira RG et al. : Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct (DAWN). *N Engl J Med* 2018;378:11-21.

Le Cardiologue n° 419 - Février 2019.

Visualisez et téléchargez le pdf

Consultez l'ensemble de notre rubrique **Nomenclature**

