

# le Cardiologue

ESC CONGRESS  
ROME - 27-31 août 2016

LES GRANDS MOMENTS DE L'ESC

Numéro spécial réalisé avec le soutien institutionnel de



Bristol-Myers Squibb



*Dans l'hypothèse où certains éléments n'auraient pas été validés dans le cadre de l'AMM des spécialités citées : attention l'objectif de cette publication est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche, ainsi les données présentées sont susceptibles de ne pas être en accord avec les AMM validées en France des produits cités et e doivent pas être mises en pratique.*

# Sommaire



## CARDIOLOGUE PRESSE

13 rue Niepce – 75014 Paris  
Tél. : 01.45.43.70.76 – Fax : 01.45.43.08.10

**Président et directeur de la publication :** Dr Christian Aviérimos  
**Directeur adjoint :** Dr Serge Rabenou  
**Rédacteur en chef :**  
**Partie socio-professionnelle :** Dr Eric Perchicot  
**Partie FMC :** Dr Christian Aviérimos  
**Rubrique nomenclature :** Supervision – Dr Grégory Perrard

**Coordination de la rédaction :** Renaud Samakh  
**Publicité :** François Bondu  
**CCC – 32 rue de Paradis – 75010 Paris**  
Tél. : 01.45.23.96.00 – Fax : 01.45.23.96.08

**Directeur artistique :** Pascal Wolff

**Responsable de la stratégie :** Alain Sebaoun  
**Crédits photo :** Cardiologie Presse/Pascal Wolff/Fotolia/Phovoir

## ABONNEMENT

**Gestion des abonnements :** Annick Le Bohec – SNSMCV  
13, rue Niepce – 75014 Paris  
Tél. : 01.45.43.70.76 – Fax : 01.45.43.08.10  
Email : coeur@syndicardio.org

## TARIF 2016 – 1 an, 10 numéros

France : 160 €  
CEE (hors France) : 180 €  
Tout autre pays : 275 €  
Prix « Spécial adhérent » au syndicat, à jour de cotisation : 80 €  
Prix unitaire : 20 €

Adhérent au Cessim et au SPEPS.

Mensuel réservé au corps médical

**Impression :** KMC Graphic  
11 rue Denis Papin - ZI des 50 Arpents  
77680 Roissy-en-Brie

**Dépôt légal :** à parution  
**Commission paritaire :** 0119 G 81182  
ISSN : 0769-0819

## Recommandations importantes (dépôts des manuscrits)

- les articles originaux, rédigés en français, sont à adresser au rédacteur en chef de la revue : Docteur Christian Aviérimos, Le Cardiologue, 13, rue Niepce, 75014 Paris - Présentation - Les auteurs pourront s'en procurer les lignes générales par simple demande auprès du Cardiologue. Les opinions émises dans la revue n'engagent que leurs auteurs. Les indications éventuelles de marques, adresses ou prix figurant dans les pages rédactionnelles sont soumises à titre d'information. La reproduction des textes et illustrations imprimés dans Le Cardiologue est soumise à autorisation pour tous pays. La rédaction n'est pas tenue de retourner les manuscrits, illustrations et photos non sollicités.

## 1. Approches innovatrices dans l'insuffisance cardiaque Hot line heart failure and innovative approaches

DANISH.....	4
REM-HF.....	4
MORE-CARE.....	5
CHART 1.....	5

## 2. Stratégies de prévention (deux sessions) Hot line preventives strategies 1 and 2

Session 1	
NIPPON.....	7
ANTARTIC.....	7
SAVE.....	8
NACIAM.....	8
Session 2	
ENSURE-AF.....	9
ANNEXA-4.....	10
REVERSE II.....	10
YEARS.....	11

## 3. Prévention et lipidologie Hot line prevention and lipids

HIJ-PROPER.....	12
OPTICARE.....	12
Bénéfice « multiplicatif » à très long terme d'un abaissement léger de la PA et du LDL-cholestérol.....	13
ESCAPE.....	14
Lipoprotéine-aphérèse et angor réfractaire.....	14

## 4. Imagerie de la maladie coronaire Hot line coronary artery disease and imaging

CONSERVE.....	15
DOCTORS.....	15
PACIFIC.....	16
CE-MARC2.....	16
AMERICA.....	17

## 5. Stenting de la maladie coronaire Hot line coronary artery disease and stenting

NorStent.....	18
BASKET-SAVAGE.....	18
PRAGUE-18.....	19
EROSION.....	19
BBK TRIAL 2.....	20

## Actualisation des recommandations

Recommandations dans la prise en charge de la fibrillation atriale en 2016 : quoi de neuf ?.....	21
Nouvelles guidelines dans l'insuffisance cardiaque aiguë.....	22

## Registre FA

Données de BEYOND.....	23
------------------------	----

## Session Poster FA

Évaluation du risque de saignement majeur (SM) chez les patients ≥ 75 ans en fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) sous traitement anticoagulant oral (TA).....	24
--	----

## Liens d'intérêt

- **Pierre Attali.** Invitations à des symposiums et animations de soirées de formation continue avec les laboratoires suivants : Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Menarini, MSD, Novartis et Pfizer.  
- **Fredéric Fossati.** Lien d'intérêt avec Daiichi-Sankyo (prise en charge congrès).  
- **Jean-Louis Gayet.** N'a pas fait connaître ses liens d'intérêt.  
- **Eric Perchicot.** N'a pas de lien d'intérêt.

## Les articles publiés sont sous la seule responsabilité de leurs auteurs.

Ceci est un compte-rendu de communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Certaines données présentées dans cette édition peuvent ne pas avoir été validées par les Autorités de Santé françaises.





## « Ne succombons pas à la tentation d'étouffer la vérité »\*

C'est un message que je peux partager avec la guest-star du dernier jour du congrès : le Pape François. Même si cette idée ne recouvre peut-être pas, pour lui et pour moi, le même concept (je dois à la vérité de préciser que je n'ai pu en discuter directement avec Jorge Mario Bergoglio), l'approche de la connaissance, et donc de la vérité, est l'objectif de la recherche médicale tant pour la compréhension et la physiopathologie des maladies que dans l'appréciation de l'efficacité des thérapeutiques et, plus récemment, de la prévention, que nous proposons à la population. Le vieillissement est un élément supplémentaire qui doit être pris en compte dans cette quête.

Sous la canicule romaine, l'ensemble des sessions du congrès a été placé sous ce signe. Quel est le niveau optimal de la pression artérielle pour diminuer le risque cardiovasculaire ? Quelle est la durée optimale d'un traitement anticoagulant dans la maladie thromboembolique ? Quel stent est le plus efficace ? Quel antiagrégant ? Quel cocktail thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque ? Quelle alimentation, quel niveau d'exercice physique ? Comment les coûts doivent-ils intervenir dans nos choix ? Toutes ces questions et bien d'autres, année après année, trouvent des réponses qui se précisent sans que l'on ne soit quasiment jamais certains de toucher du doigt l'objectif ultime : la vérité absolue. Il est probable que le développement du décryptage génomique (nous sommes bien loin de Mendel et de ses petits pois), les avancées en biologie moléculaire, en immunologie, la nanomédecine, la compréhension du rôle du microbiote intestinal dans l'obésité et l'athérosclérose, etc. bouleverseront dans les années à venir notre vision des maladies, de leurs facteurs favorisants et de leurs traitements. La vérité, à de rares exceptions près, n'est souvent que relative. L'histoire de l'humanité et l'amélioration des connaissances en sont une démonstration permanente.

À chacun d'entre nous de garder toujours suffisamment de plasticité intellectuelle pour ne pas s'arc-bouter sur des convictions et des pratiques habituelles que de nouvelles données rendent caduques. Les grands congrès sont des moments privilégiés pour cette remise en cause de la « vérité » du moment.

Vous trouverez ici l'ensemble des études présentées dans les hotlines classées en 5 thèmes : approches innovantes dans l'insuffisance cardiaque, stratégies de prévention (deux sessions), prévention en lipidologie, imagerie dans la maladie coronarienne et stenting dans la maladie coronarienne, ainsi qu'un digest des recommandations actualisées dans la fibrillation auriculaire et l'insuffisance cardiaque.

À chacun de se faire une idée claire de la « vérité » d'aujourd'hui.

Bonne lecture

Eric Perchicot

\* Lettre de Saint Paul Apôtre aux Romains 1 :18



## DANISH DAI dans l'insuffisance cardiaque non ischémique

■ D'après la communication de L. Kober  
(Danemark)

**S**elon les résultats de l'étude DANISH, le DAI ne réduit pas la mortalité totale en prévention primaire dans l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite de cause non ischémique. Néanmoins, il a réduit la mortalité subite (critère secondaire).

Chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque à FEVG sévèrement réduite, l'implantation d'un DAI en prévention primaire est recommandée par les guidelines, que l'étiologie soit ischémique ou non. Cependant, dans l'insuffisance cardiaque non ischémique, les preuves du bénéfice de cette implantation prophylactique n'étaient pas très robustes, car fondées sur des études de petite taille ou sur des analyses de sous-

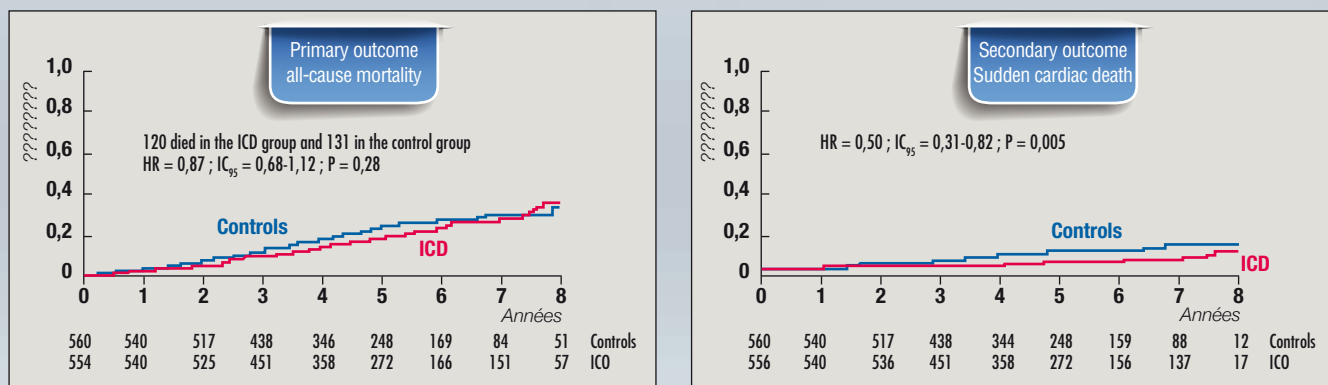
groupes. De plus, la majorité de ces études avaient été réalisées avant l'utilisation en routine des thérapeutiques éprouvées dans l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite.

Dans l'étude DANISH, randomisée et contrôlée, le résultat sur le critère primaire, la mortalité totale (HR = 0,77 ; IC<sub>95</sub> = 0,57-1,05 ; P = 0,28), a été neutre. La réduction de la mortalité totale observée dans le sous-groupe pré-établi des patients les plus jeunes (HR = 0,64 ; IC<sub>95</sub> = 0,46-0,91) n'est pas très convaincante, car il nous est difficile de trouver un exemple dans lequel un avantage dans un sous-groupe d'un essai avec un résultat négatif a conduit à une confirmation dans un essai ultérieur. Par contre, la réduction de la mortalité subite, critère secondaire, qui était ample (HR = 0,50 ; IC<sub>95</sub> = 0,31-0,82 ; p = 0,005) (figure ci-des-

sous), est un argument beaucoup plus intéressant, car c'est la cible spécifiquement visée par le DAI. Le choix, comme critère principal, de la mortalité totale semble peu approprié surtout avec un nombre aussi « petit » de patients (n = 1 116). Cette étude a été bien conduite (10 % de cross over et long suivi de 8 ans) avec un traitement optimal des patients. Ceci explique que seulement 17 % seulement des patients ont tiré bénéfice du pacing antitachycardique et 11 % ont reçu un choc approprié. Dans l'addendum à paraître pour actualiser les recommandations ESC 2016 sur l'insuffisance cardiaque, les résultats de cette étude seront intégrés. A noter qu'une étude similaire dans l'insuffisance cardiaque d'origine ischémique, RESET SCD, devrait bientôt débiter. ■

P. A.

Figure. Etude DANISH : Résultats à 8 ans sur la mortalité toutes causes et la mortalité subite



## REM-HF Monitoring à distance de l'insuffisance cardiaque

■ D'après la communication de M.-R. Cowie  
(Royaume-Uni)

**S**elon l'étude REM-HF, dans les systèmes de santé développés avec des services de haut niveau prenant en charge l'insuffisance cardiaque, il est peu probable que la prise en compte des données recueillies à un rythme hebdomadaire à partir de la surveillance à distance des dispositifs électroniques cardiaques implantés chez des patients puisse améliorer leur pronostic. Beaucoup de patients insuffisants cardiaques ont reçu un dispositif cardiaque électronique (DAI-R, RCT-D ou RCT-P) pour des raisons thérapeutiques. Les données recueillies à distance automatiquement, nombreuses, en provenance de ces dispositifs seraient une aide à la prise en



charge de ces patients sévèrement atteints. Les patients (n = 1 650) inclus dans cet essai prospectif en ouvert ont été assignés au hasard à deux modalités de prise en charge : (1) prise en charge habituelle mais tenant compte également des données hebdomadaires de télémédecine (*Medtronic, Boston Scientific et St Jude Medical*) ou (2) prise en charge habituelle. Les patients étaient sous traitement médicamenteux optimal (IEC et bêtabloqueurs > 90 % et antagonistes des

récepteurs aux minéralocorticoïdes > 50 %). Le critère principal, mortalité toutes causes ou hospitalisation pour cause CV, est revenu neutre à environ 3 ans (HR = 1,01 ; IC<sub>95</sub> = 0,87-1,18 ; p = 0,87), y compris après ajustement pour le site et le type d'appareil. Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été observée pour les critères secondaires de jugement, ni pour les caractéristiques de base. Une réponse en retour de l'information de

télémédecine a été apportée aux 3/4 des patients et les actions entreprises étaient, le plus souvent, un appel téléphonique au patient (62,9 %) ou un entretien avec le clinicien en charge du patient (49,4 %). Selon Burri (Suisse), commentateur de ces résultats, il faudrait coupler les données reçues à des diagnostics intégrés, avec triage des alertes, interprétation simplifiée et stratification sur le risque (figure page 4). ■

P. A.

## MORE-CARE *Monitoring à distance du patient insuffisant cardiaque implanté*

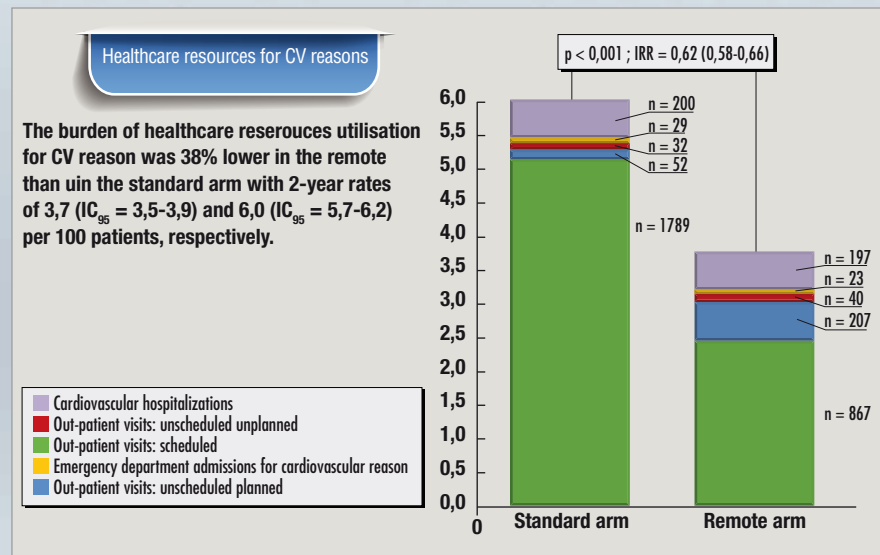
■ D'après la communication de G. Boriani (Italie)

Les patients insuffisants cardiaques qui ont été implantés avec un défibrillateur biventriculaire n'ont pas tiré bénéfice d'un suivi avec un monitoring réalisé à distance par rapport au suivi habituel effectué au centre d'implantation. Dans l'étude MORE-CARE, des patients atteints d'une insuffisance cardiaque à FEVG réduite, sous traitement médicamenteux optimal, ont été assignés au hasard, dans les 8 semaines de l'implantation d'un défibrillateur biventriculaire, à deux modalités de suivi :

1) un suivi par un monitoring réalisé à distance, avec, en cas d'anomalie, une réponse voire action rapide ou 2) un suivi habituel effectué au centre d'implantation.

Après un suivi moyen de 24 mois, l'étude ayant été stoppée prématurément en raison de la lenteur des inclusions, les résultats des 900 patients inclus tout de même ont été analysés. Aucune différence significative n'a été observée sur le critère primaire de jugement, composite de la mortalité toutes causes, de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations liées au dispositif implanté.

Figure. Etude MORE-CARE : Ressources de santé utilisées selon le type de monitoring.



Par contre, pour les critères secondaires, incluant les coûts et l'utilisation des ressources, la surveillance à distance a été significativement supérieure à celle qui est habituellement effectuée dans le centre d'implantation. En effet, l'économie des ressources obtenue lorsque le suivi a été effectué par monitoring à distance, a atteint 2 899 \$ pour 100 patients : liée essentiellement à

la réduction du nombre de consultations (RR = 0,58 ; IC<sub>95</sub> = 0,56-0,62 ; P < 0,001). Cependant, comme l'on pouvait s'y attendre, le nombre de consultations non programmées a été plus élevé dans ce groupe des patients surveillés à distance que dans celui des patients surveillés de façon classique en centre (RR = 2,80 ; IC<sub>95</sub> = 2,16-3,63 ; p < 0,001) (figure ci-dessus). ■

P. A.

## CHART-1 *Thérapie cellulaire dans l'insuffisance cardiaque*

■ D'après la communication de J. Bartunek (Belgique)

Chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque congestive sévère, une thérapie cellulaire réalisée avec des cellules hématopoïétiques différenciées en

cardiomyocytes n'a pas amélioré significativement le critère primaire composite. Une analyse de sous-groupe suggère que les patients dont le ventricule gauche est très dilaté pourraient bénéficier de cette thérapie cellulaire.

La thérapie cellulaire consiste à injecter en

endomyocardique des cellules souches, ici des cellules cardiopoïétiques dérivées de la spécification cardiogénique de cellules souches mésenchymateuses propres du patient.

Dans l'étude CHART-1, randomisée en double aveugle et contrôlée avec un groupe



ayant subi une procédure simulée, des patients souffrant d'insuffisance cardiaque ischémique sous traitement optimal ont été assignés au hasard dans deux groupes :

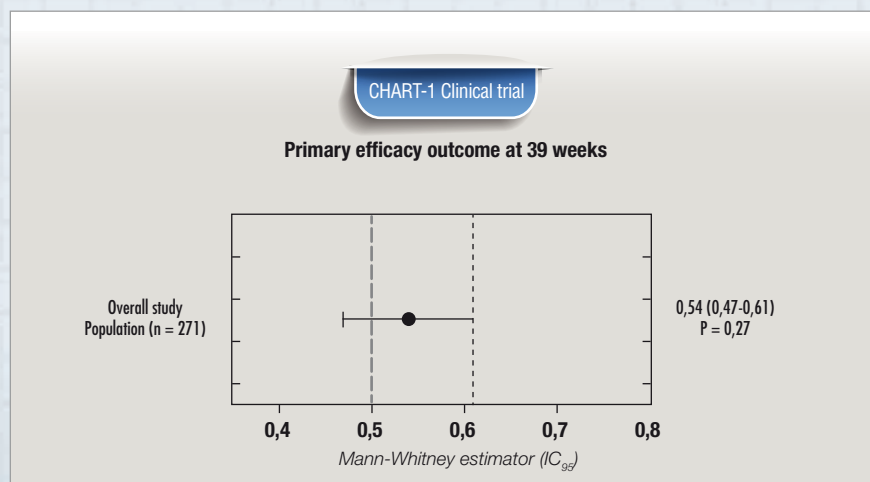
- 1) groupe actif (n = 120), qui a reçu la thérapie cellulaire cardiopoïétique ;
- 2) groupe contrôle (n = 151), avec un simulateur de procédure.

L'analyse des résultats a été effectuée selon la méthode statistique Finkelstein-Schoenfeld, recourant à un ordre hiérarchique.

A 39 semaines, aucune différence significative n'a été constatée entre les deux groupes pour le critère primaire de jugement, qui était un composite de plusieurs éléments comprenant, par ordre hiérarchique, la mortalité et l'aggravation d'une insuffisance cardiaque, le score de qualité de vie dérivé du questionnaire de Minnesota spécifique de l'insuffisance cardiaque, et la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes, le volume télédiastolique du VG ainsi que la FEVG (*figure ci-contre*).

Cependant, si l'on considère le sous-groupe des patients dont le VG était très dilaté

**Figure. Etude CHART-1: résultats sur le critère primaire à 39 semaines.**



en basal, avec un volume télédiastolique compris entre 200 et 370 ml (60 % des patients), la thérapie cellulaire a été significativement supérieure à la procédure contrôle (P = 0,015).

De même, avec le traitement actif, par rapport au groupe contrôle, ont été observées une tendance à la réduction de la mortalité (4,5 % vs 6,2 %) et à la réduction des hos-

pitalisations pour insuffisance cardiaque (12,2 % vs 17,7 %), ainsi qu'une amélioration significative du score de qualité de vie (68 % vs 49 %) et de la distance parcourue au test de marche de 6 min (43 % vs 25 %).

En outre, un bénéfice sur les arythmies ventriculaires a été observé dans le groupe de patients sous thérapie cellulaire. ■ P.A.

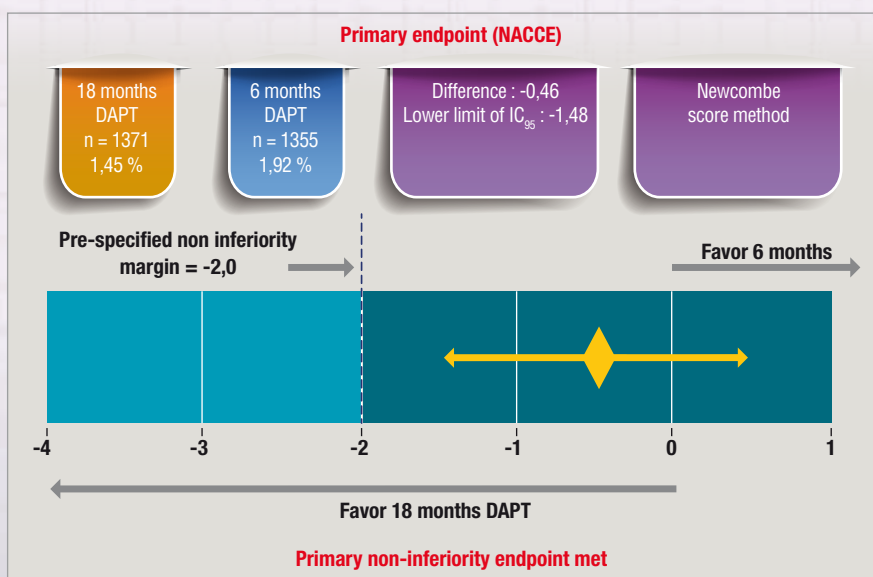
## NIPPON *Nobori dual antiplatelet therapy as appropriate duration*

■ D'après la communication de M. Nakamura (Japon)

L'essai randomisé NIPPON a évalué la non-infériorité d'une double antiagrégation plaquettaire (DAAP) de 6 mois comparée à un traitement de 18 mois après implantation d'un stent (Nobori) actif à un polymère bioabsorbable.

3 775 coronariens stables ou après syndrome coronarien aigu bénéficiant de l'implantation d'un stent Nobori ont été enrôlés. Ils ont tous reçus une DAAP par aspirine (81-162 mg/j) associée à soit clopidogrel 75 mg/j, soit ticlopidine 200 mg/j. 130 centres japonais ont participé à l'essai.

Une analyse intermédiaire a montré un recrutement lent et un taux d'événements substantiellement plus bas que prévu et l'essai fut arrêté précocement. Seuls 2 772 patients ont été suivis au moins 18 mois. Une différence de 0,46 % sur le critère primaire (mortalité toute cause, IDM Q et non-Q, événement cérébrovasculaire, saignement majeur) a été constatée entre les groupes DAAP prolongée



et brève (1,92 % vs 1,45 %) confirmant la non-infériorité du traitement de 6 mois. Les événements hémorragiques ont été similaires (0,73 % si DAAP de 18 mois, 0,96 % si 6 mois) ainsi que les thromboses de stent (0,07 % dans les 2 groupes).

Les résultats de cet essai doivent être interprétés avec prudence. L'analyse de NIPPON

est contrariée par un taux d'événements plus bas que celui attendu pour le critère principal dans les 2 groupes et son arrêt prématuré. De ce fait, la puissance statistique de l'analyse pourrait ne pas être adéquate pour apprécier pleinement le risque du critère primaire a précisé l'investigateur principal. ■

E. P.

## ANTARCTIC *Les résultats d'ANTARCTIC jettent un nouveau froid sur la personnalisation des doses d'antiagrégants après stenting*

■ D'après la présentation par G. Montalescot (France)

La diversité des patients bénéficiant de la mise en place d'un stent coronaire laisse la porte ouverte à des variations d'effets des traitements antiagrégants. L'espoir de mieux prescrire, avec une meilleure efficacité et une meilleure tolérance chez les patients les plus à risque, a conduit les investigateurs d'ANTARCTIC à tester l'administration de doses adaptées individuellement sur la base d'un monitoring de l'activité plaquettaire antiagrégante. L'étude a été conçue pour pallier aux limites de l'étude ARCTIC avec des différences essentielles, visant surtout un contexte à haut risque (patients > 75 ans ; syndromes coronaires aigus).

L'objectif principal de l'étude était de démontrer, dans ce contexte, après mise en place d'un stent au cours d'une procédure de revascularisation pour syndrome coronaire aigu, la supériorité d'une prescription d'antiagrégant ajustée sur le monitoring de l'acti-

vité des plaquettes (VerifyNow®, groupe avec monitoring) par rapport à une prescription sans monitoring (traitement conventionnel). Il s'agissait d'une étude ouverte, avec, dans les deux groupes, administration d'une dose initiale de 5 mg/j de prasugrel qui pouvait, si besoin dans le groupe avec monitoring, selon les résultats du test à 14 ± 2 j, être remplacée par 75 mg de clopidogrel (en cas d'excès de risque hémorragique) ou doublée (10 mg en cas d'insuffisance d'effet

antiagrégant) avec nouveau contrôle 14 ± 2 j plus tard. Le critère principal d'évaluation était le délai de survenue d'un premier événement parmi décès de cause cardiovasculaire, infarctus myocardique, thrombose de stent vérifiée, revascularisation urgente ou complication hémorragique (définition BARC 2, 3 ou 5).

Entre mars 2012 et mai 2015, 877 patients ont été randomisés pour un traitement avec ou sans monitoring de l'agrégation

**Tableau. Etude ANTARCTIC. Nature du traitement antiplaquettaire administré et réactivité plaquettaire.**

	Contrôle n=442	VerifyNow® N=435	p
Proportion de patients dans la fourchette d'inhibition (85<PRU<208)			
Au 14 <sup>e</sup> jour	ND*	41,8 %	
A l'un ou l'autre des 2 tests	ND*	66,0 %	
Nature et dose du traitement anti P2Y12 final			
Prasugrel 5 mg	92,8 %	55,2 %	< 0,0001
Prasugrel 10 g	1,1 %	3,7 %	
Clopidogrel 75 mg	4,1 %	39,3 %	
Pas d'anti P2Y12	2,0 %	1,8 %	

\* ND = Non Déterminé

plaquettaire. Le détail des doses et anti P2Y12 administrés figurent dans le **tableau page 7**. Un événement du critère principal d'évaluation a été observé chez 120/422 (28 %) des premiers et 123/435 (28 %) des seconds, soit un rapport risque de risque de

1,003 ; IC<sub>95</sub> = 0,78-1,29 ; p = 0,98), sans différence ni sur les événements ischémiques (1,06 avec ic 95% 0,69 - 1,62 ; p = 0,80), ni sur les événements hémorragiques (1,04 IC<sub>95</sub> = 0,78-1,40 ; 0,77). En conclusion, chez des patients à haut

risque hémorragique comme ceux de cette étude, traités pour un syndrome coronaire aigu, il n'y a donc pas d'indication à vérifier l'efficacité biologique du traitement antiagrégant pour un meilleur contrôle du rapport bénéfice/risque. ■

J.-L. G.

## SAVE Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints

■ D'après la communication de R. McEvoy (Australie)

Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) est associé à une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire. Entre 40 et 60 % de patients porteurs de maladies cardiovasculaires sont atteints de SAOS. Plusieurs études ont démontré l'impact bénéfique de la ventilation en pression positive continue nocturne (C-PAP) sur la réduction du niveau de pression artérielle. Quelques études observationnelles font état d'un bénéfice additionnel en matière de réduction des événements CV chez des patients supportant à cette thérapie par rapport à ceux qui ne le peuvent pas...

SAVE avait pour objet de vérifier si la C-PAP avait un impact positif en matière de réduction des événements CV chez des patients atteints d'un SAOS modéré à sévère.

Cette étude multicentrique, internationale, parallèle, randomisée en 2 groupes (C-PAP avec traitement usuel vs traitement usuel seul) a été conduite chez 2 717 patients pendant 3,7 années, âgés entre 45 et 75 ans, ayant déjà une atteinte athéromateuse coronarienne ou cérébrovasculaire. Le critère principal de jugement était un critère composite associant décès d'origine CV, infarctus, AVC, hospitalisation pour AIT, angor instable ou insuffisance cardiaque. Ont été exclus les patients atteints d'un SAS central

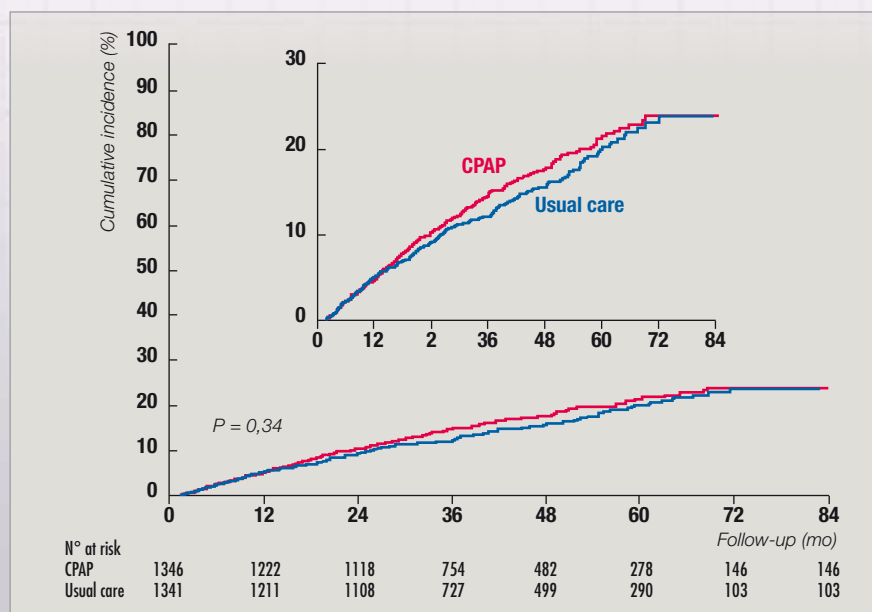
ou très hypoxémiant, d'une insuffisance cardiaque avancée ou déjà traités par C-PAP.

Les critères secondaires concernaient la qualité de vie, l'humeur, le niveau de somnolence diurne et de ronflements.

Dans le groupe C-PAP, la durée moyenne de port du dispositif était de 3,3 heures/nuit avec une baisse de l'index apnée/hypopnée (IAH) de 29 à 3,7/h. 229 patients ont eu un événement sur le critère primaire dans le groupe C-PAP contre 207 dans le groupe témoin : aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes sur le critère principal (HR avec CPAP = 1,10 ; IC<sub>95</sub> = 0,91-

1,32 ; p = 0,34) malgré une amélioration certaine concernant la qualité de vie, la somnolence diurne, les ronflements ou l'humeur. Dans leur éditorial du *New England Journal of Medicine*, Mokhlesi et Ayas avancent un début d'explication : la faible durée du port de la C-PAP (3,3 h en moyenne soit probablement moins que la moitié du sommeil) et sa mise en route en début de nuit (qui peut se traduire par une moindre efficacité) rendraient compte de l'incapacité à obtenir un résultat positif sur la réduction des événements CV. ■

F. F.



## NACIAM N-Acetyl Cystein In Myocardial infarction

■ D'après la présentation par S. Pasupathy (Australie)

La N-acétyl cystéine pourrait prévenir l'ischémie myocardique de reperfusion mais il ne s'agit encore que d'une piste, bien incertaine, à confirmer

La N-acétyl cystéine (NAC) est bien connue des cardiologues puisqu'elle a fait l'objet de nombreux travaux (globalement peu

convaincants) destinés à montrer un éventuel effet rénoprotecteur vis-à-vis des effets délétères des produits de contraste iodés. Elle revient avec une possible nouvelle indication qui serait la prévention de l'ischémie de reperfusion à la phase aiguë de l'IDM. Des bases physiopathologiques laissent penser que son effet serait complémentaire de celui de la trinitrine (TNT). Des études déjà

anciennes suggèrent qu'elle pourrait diminuer le risque d'IDM des patients en angor instable, le stress oxydatif chez les patients thrombolysés pour IDM et qu'elle aurait sa place dans le traitement de l'œdème pulmonaire aigu cardiogénique.

L'objectif de l'étude NACIAM était de montrer, versus placebo, un effet bénéfique de fortes doses de NAC (20 mg/min puis 10 mg/min

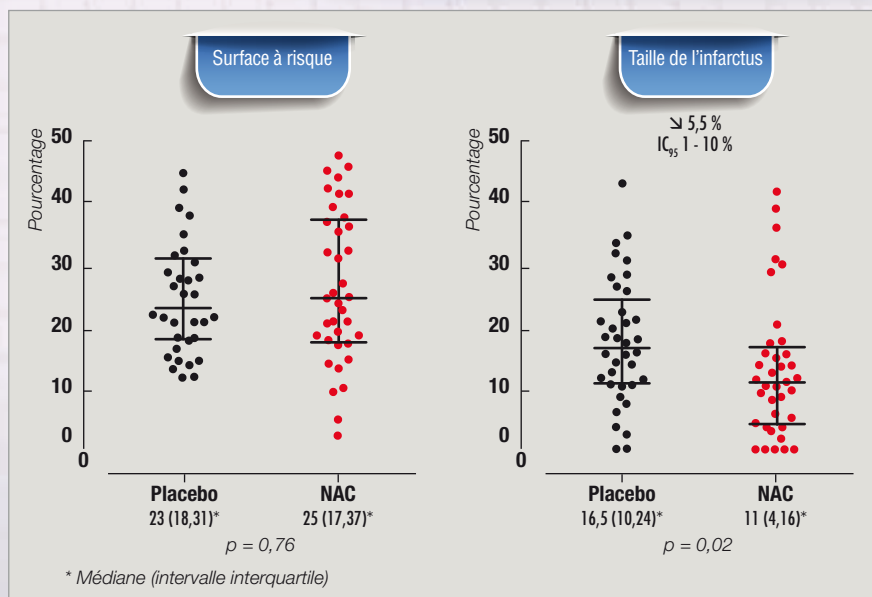


après 48 h) en association à de faibles doses de TNT (2,5 µg/min) chez les patients refusés par angioplastie à la phase aiguë d'un l'IDM (< 12h). Le critère principal d'évaluation était la mesure en IRM de la taille de l'infarctus. D'autres critères IRM (quantité de myocarde sauvé, fraction d'éjection VG) figuraient parmi les critères secondaires avec en particulier la taille enzymatique de l'IDM, sans oublier la tolérance aiguë de la NAC. Les CPK étaient dosées toutes les 4 heures pendant 24 heures. Le recrutement d'un minimum de 36 patients par groupe avait été calculé pour démontrer une réduction absolue en IRM de 2 % de la masse myocardique nécrosée (13 % du total en moyenne).

Un total de 132 patients a été randomisé mais, après de nombreuses exclusions (notamment parce que l'IRM n'avait pas pu être faite), il en restait 37 dans le groupe NAC et 38 dans le groupe placebo avec la première IRM (5<sup>e</sup> jour), tous n'ayant pas eu la 2<sup>e</sup> IRM (respectivement 26 et 29 patients avec IRM à 3 mois).

Les données du critère principal sont représentées sur la **figure 3** qui montre une moindre taille de l'IDM dans le groupe NAC. D'autres paramètres IRM traduisent aussi, en faveur de la NAC, une plus grande masse de myocarde sauvé (27 % vs 60 % ;

**Figure 3. Etude NACIAM. Critère principal d'évaluation : taille de l'infarctus en IRM à 5 jours.**



p = 0,001), moins de nécrose transmurale (79 % vs 54 % ; p = 0,02) et une moindre nécrose résiduelle à l'IRM tardive (10 % vs 5 % ; p = 0,02). Il n'y a pas eu d'effet significatif sur la fraction d'éjection VG et surtout sur la taille enzymatique de l'IDM même si la différence va plutôt dans le bon (et p = 0,08).

Il n'y a pas eu de problème particulier de sécurité et même, après 2 ans de suivi pour 59 patients sous placebo et 53 sous NAC, il

y a eu, en faveur de ce dernier groupe significativement moins de décès ou de réadmission pour causes cardiaques (27 % vs 6 % ; p = 0,02).

Pour conclure, ces données peuvent tout juste être qualifiées de « prometteuses », mais elles incitent à la plus grande prudence compte tenu d'un nombre important de sorties qu'il conviendra de mieux expliquer et de la dissociation entre les données IRM et enzymatiques. ■

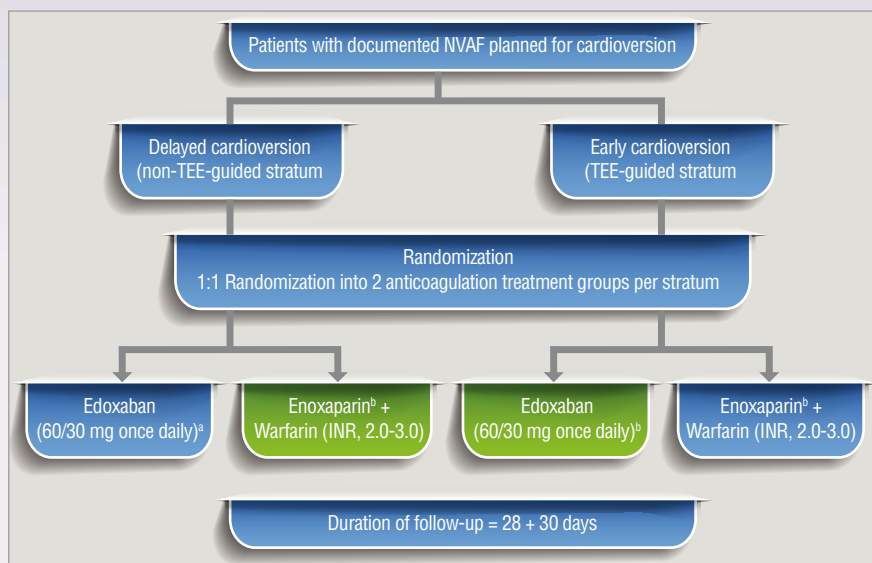
J.-L. G.

## ENSURE AF *Edoxaban vs. warfarin in subjects undergoing cardioversion of atrial fibrillation*

■ **D'après la communication de A. Goette (Allemagne)**

Les recommandations actuelles soulignent la nécessité d'une anticoagulation pour encadrer la cardioversion électrique (CE) qui doit être débutée au minimum 3 semaines avant celle-ci puis poursuivie au moins 4 semaines après. Très peu de données existent concernant l'utilisation de l'edoxaban dans cette situation. Néanmoins, des données complémentaires provenant d'analyses post hoc et d'un essai randomisé (X-VerT) avec d'autres anticoagulants oraux directs (AOD) suggèrent que le recours à ces derniers est possible comme alternative aux AVK pour la réalisation d'une CE.

ENSURE-AF est un grand essai multicentrique, prospectif, randomisé, en ouvert mené dans 239 centres et comparant une dose



quotidienne de 60 mg d'edoxaban contre une association de warfarine + enoxaparine chez des patients devant subir une CE. La dose d'edoxaban était réduite à 30 mg

en présence d'un ou plusieurs critères : clairance de la créatinine entre 15 et 50 ml/min, poids ≤ 60 kg, prescription concomitante d'inhibiteurs de la glycoprotéine P. La cardio-

version était pratiquée selon 2 modalités : différée (sans échographie transœsophagienne préalable) ou précoce (ETO préalable qui devait être normale).

Le critère principal d'efficacité (en intention de traiter) était un critère composite associant AVC, embolie systémique, infarctus et mortalité CV. Le critère principal de sécurité était le taux de saignement avec un suivi à 28 jours sous traitement puis 30 jours supplémentaires. Ainsi, 2199 patients ont été randomisés en 2 groupes ; groupe edoxaban

(n = 1095) et groupe warfarine + enoxaparine (n = 1104) avec un âge moyen de 64 ans, un score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc de 2,6 et temps passé dans l'intervalle thérapeutique pour la warfarine élevée (70,8 %).

Le critère principal d'efficacité ne fut retrouvé que chez 5 patients (< 1 %) dans le groupe edoxaban contre 11 (1 %) dans le groupe warfarine+enoxaparine (OR = 0,46 ; IC<sub>95</sub> = 0,12-1,43).

Le critère principal de sécurité fut retrouvé chez 16 patients (1 %) parmi les

1067 du groupe edoxaban contre 11 (1 %) parmi les 1082 patients du groupe warfarine + enoxaparine (OR = 1,48 ; IC<sub>95</sub> = 0,64-3,55) et cela quelle que soit la stratégie guidée ou non par l'ETO. Au total, le recours à l'edoxaban est une alternative sûre et efficace à l'association warfarine + enoxaparine chez des patients porteurs d'une FA non valvulaire devant subir une CE qui peut être réalisée précocement (≥ 2 h) si l'ETO est normale. ■

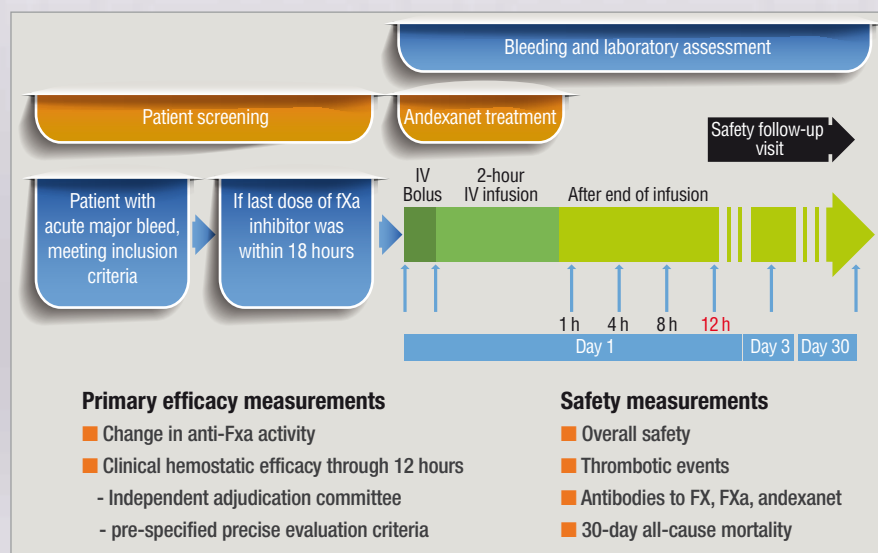
F. F.

## ANNEXA-4 *Andexanet alfa, Novel antidote to the anticoagulation Effects of factor Xa inhibitors*

■ D'après la communication de S.-J. Connolly (Canada)

**ANNEXA-4** évalue l'efficacité et la sûreté d'un antidote spécifique des traitements antifacteur Xa en cas d'hémorragies menaçantes. Les résultats intermédiaires présentés concernent 67 patients, (âge moyen : 77 ans), qui ont nécessité une intervention urgente sur hémorragies aiguës menaçantes dans les 18 h suivant un traitement par AOD (apixaban, rivaroxaban, edoxaban), ou enoxaparine. L'hémorragie était gastro-intestinale chez 49 % des patients et intracrânienne chez 42 %.

Pour des raisons éthiques, l'étude n'a pas été randomisée et tous les patients ont reçu andexanet par bolus sur 15 à 30 min, puis en perfusion sur 2 heures. Les doses étaient établies en fonction de la molécule incriminée et de l'heure de son administration. L'activité anti Xa a été évaluée avant le bolus et à son terme, à la fin des deux heures de perfusion, ainsi qu'à la 4<sup>e</sup>, 8<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> h, puis 3 et 30 j après la perfusion chez 47 patients sous-groupe : efficacité). Une diminution de 89 % de l'activité anti Xa a été constatée à la fin du bolus sous rivaroxaban (n = 26) et



de 93 % sous apixaban (n = 20). A la 12<sup>e</sup> h, l'efficacité hémostatique a été considérée cliniquement comme « *bonne à excellente* » chez 79 % des patients. Au 30<sup>e</sup> jour l'anticoagulation avait été reprise chez 18 patients (27 %) et 10 décès étaient survenus (15 %) dont 6 de cause cardiovasculaire.

Quatre événements thrombotiques survinrent dans les 3 jours et 12 dans le mois de l'étude (18 %). Le taux d'événement thrombotique n'est pas inattendu, si l'on considère

le potentiel thrombotique des patients, le fait que la plupart d'entre eux n'étaient plus anticoagulés depuis l'hémorragie et que les traitements n'avaient pas été repris.

Cette évaluation préliminaire de l'essai en cours ANNEXA-4 montre qu'andexanet antagonise rapidement l'activité anti Xa chez des patients présentant une hémorragie aiguë et que cette action s'associe à une « *bonne à excellente hémostase* » a déclaré Stuart J. Connolly en présentant l'étude. ■

E. P.

## REVERSE II *REcurrent VEnous thromboembolism Risk Stratification Evaluation*

■ D'après la présentation de M.-A. Rodger (Canada)

Après un épisode de maladie veineuse thromboembolique (MVTE), la question du bénéfice de la poursuite du traitement anticoagulant au-delà du délai de rigueur de 3 à 6 mois reste posée. S'il y a un réel bénéfice sur

la prévention du risque thromboembolique il reste obéré par un excès de risque d'hémorragies graves de 1 à 2 % par an, même chez des patients aguerris au traitement. La question se pose avec une plus grande acuité lorsque la MVTE n'a aucune cause apparente. Dans ce contexte, les recommandations récentes

encouragent à la poursuite indéfinie du traitement en l'absence d'un excès de risque hémorragique. Une autre approche consiste à identifier des patients à risque plus élevé qui pourraient seuls bénéficier de ce traitement prolongé. Aucun critère (sexe, D-Dimère, thrombose résiduelle...) n'a fait individuelle-

ment la preuve de son efficacité et une combinaison de critère dans des scores pourrait être la solution.

Le suivi prospectif de la cohorte REVERSE I avait permis de construire un score prédictif multifactoriel (HERDOO). L'objectif de REVERSE II (autre registre prospectif) était de valider un score légèrement modifié (HERDOO2, [tableau](#)) pour évaluer le risque de récurrence de MVTE chez des femmes à bas risque (HERDOO à 0 ou 1). Sur un total de 2 747 patientes, il y avait ainsi 622 femmes à bas risque et 2 125 à haut risque (femmes avec un score HERDOO  $\geq 2$  ou hommes). Les patientes à bas risque avaient globalement un âge plus bas, plus souvent des embolies pulmonaires isolées que de thromboses vei-

**Tableau. Etude REVERSE II. Méthode de calcul du score HERDOO pour estimer le risque de récurrence de maladie veineuse thromboembolique.**

Paramètres utilisés (sexe féminin)	
Hyperpigmentation	1
Edema	
Redness	
D-Dimer (VIDAS® D-Dimer Exclusion™) > 250 µ/L	1
Obesity $\geq 30$	1
Older age $\geq 65$ years	1

neuses périphériques et elles prenaient aussi plus souvent un traitement oestrogénique. Dans ce groupe de patientes à bas risque, 591 patients ont arrêté le traitement et 31 l'ont continué. Dans le groupe des patientes à risque élevé, 323 ont arrêté le traitement

anticoagulant et 1 802 l'ont poursuivi.

Avec un an de recul, le taux de récurrences d'accidents veineux thromboemboliques a été très bas lorsque le traitement anticoagulant a été continué au-delà de 3 à 6 mois : 1,6 %/an [ $IC_{95} = 1,1-2,3\%/an$ ] dans le groupe à haut risque et aucun dans le groupe à bas risque. Inversement, lorsque le traitement a été interrompu, il y a eu beaucoup d'événements thromboemboliques dans le groupe à haut risque : 8,1 %/an [ $IC_{95} = 5,2-11,9\%/an$ ] et très peu dans le groupe à bas risque : 3,0 %/an [ $IC_{95} = 3,0-4,8\%/an$ ].

Les auteurs ont ainsi pu conclure que chez des femmes à bas risque, il est légitime de ne pas poursuivre le traitement anticoagulant au-delà des délais habituellement admis. ■ J.-L. G.

## YEARS *Algorithme simplifié dans la suspicion d'embolie pulmonaire*

### ■ D'après la communication de T. Van der Hulle (Pays-Bas)

Les patients suspects d'embolie pulmonaire (EP) bénéficient souvent d'un angioscanner pulmonaire (ASP) pour confirmer ou écarter le diagnostic. Cet examen est irradiant, présente un risque de néphrotoxicité aux produits de contraste et augmente le coût des soins. Nous avons besoin de nouveaux moyens pour réduire le recours à l'ASP dans ce contexte.

L'étude prospective YEARS a évalué un algorithme décisionnel simplifié chez 3 405 patients (âge moyen 53 ans) dont 88 % en ambulatoire. L'algorithme associe dans le même temps un dosage des D-dimères et une évaluation clinique sur 3 critères : signes de thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs (diminution du ballonnement, douleurs, œdème), hémoptysie et évaluation par le clinicien que l'EP est « *le diagnostic le plus probable* ». Ces 3 items et le taux de D-dimères participent à l'algorithme. Le diagnostic d'EP a été écarté et l'ASP non effectué chez 1 655 patients qui, soit n'avaient aucun critère clinique et des D-dimères < 1 000 ng/mL, soit un critère clinique

au moins et des D-dimères < 500 ng/mL. Tous les autres patients ont bénéficié d'un ASP.

Les patients chez qui l'EP était écartée n'ont pas été traités et suivis pendant trois mois, les patients diagnostiqués EP ont été anticoagulés.

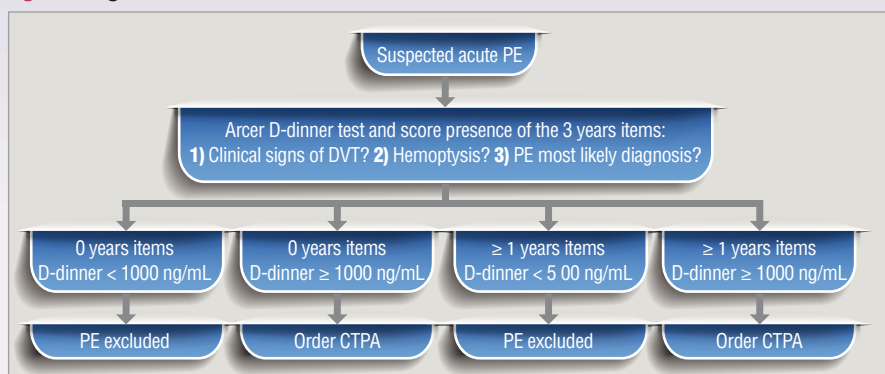
Le critère primaire de l'étude (incidence d'un événement thromboembolique veineux à 3 mois) est survenu chez 0,43 % des patients écartés par l'algorithme YEARS du diagnostic d'EP et 0,84 % de ceux sans EP après ASP. L'utilisation de l'algorithme YEARS évite un ASP à 48 % des patients alors que seuls 34 % des patients après utilisation de l'algo-

rithme traditionnel évitent cet examen.

« Nos données montrent que l'algorithme YEARS peut en toute sécurité exclure le diagnostic d'EP et permet une réduction du risque absolu de recourir à l'ASP de 14 % ». L'investigateur principal Tom Van der Hulle a ajouté : « nous espérons que l'algorithme YEARS pourra facilement diffuser en dehors des centres participant à notre étude et que son efficacité et sa sûreté sont représentatifs de ce qui peut être attendu dans les conditions cliniques quotidiennes. » ■

E. P

**Figure. L'algorithme YEARS**





## HIJ-PROPER *Heart Institute of Japan- PROper level of lipid lOwering with Pitavastatin and Ezetimibe in acute coRonary syndrome*

■ D'après la communication de N. Hagiwara (Japon)

**H**IJ-PROPER est une étude prospective randomisée multicentrique dont l'objectif a été de déterminer si un traitement associant statine et ézetimibe avec un objectif de LDL cholestérol < 0,7 g/L réduit significativement le risque d'événements cardiovasculaires comparé à une statine en monothérapie, avec un objectif de LDL à 0,9 g/L, chez des patients dyslipidémiques après syndrome coronarien aigu. L'étude a inclus 1734 patients de 19 hôpitaux au Japon.

Tous les patients ont bénéficié d'une coronarographie puis ont été randomisés pour recevoir soit le traitement intensif associant pitavastatine et ezetimibe, soit pitavastatine seule.

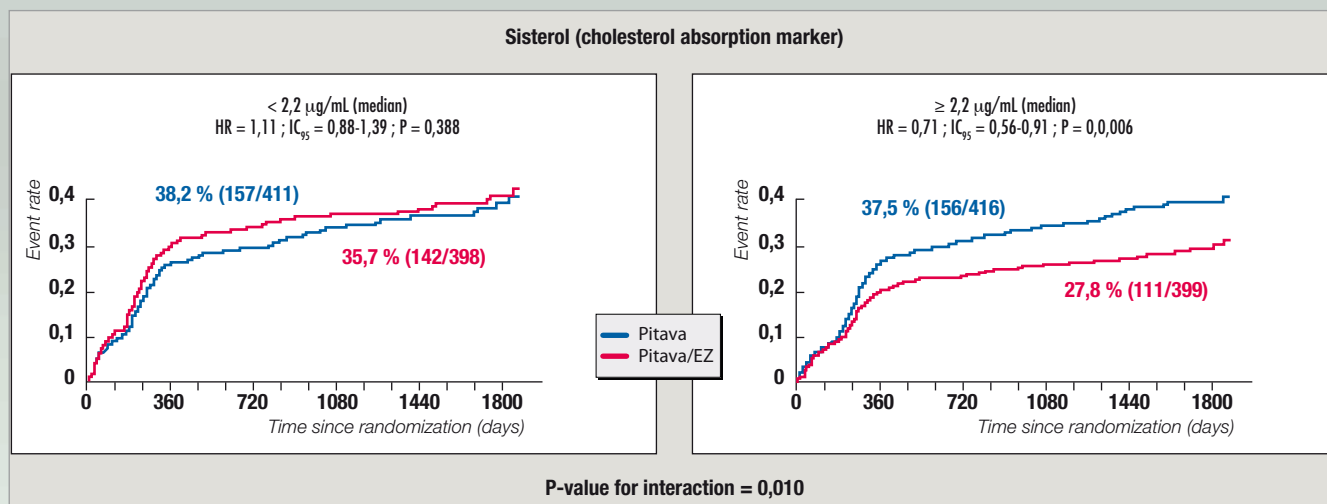
Le critère primaire composite associait : mortalité toute cause, IDM non fatal, accident ischémique non fatal, angor instable et revascularisation angioplastique ou chirurgicale. Après un suivi d'au moins 3 ans (suivi moyen : 3,9 ans) le traitement intensif n'était pas significativement plus efficace sur le critère primaire (HR = 0,89, IC<sub>95</sub> = 0,76-1,04, p = 0,152) ni sur aucun de ses composants. Cependant, un sous-groupe de patients avec des taux de base plus élevés de cholestérol absorbé, défini par un taux élevé de sitostérol (valeur moyenne > 2,2 µg/mL), tire un bénéfice significatif du traitement intensif. Dans ce sous-groupe le critère primaire est significativement diminué (HR = 0,71, IC<sub>95</sub> = 0,56-0,91, p = 0,01. Cette

donnée n'est pas retrouvée quand le taux de sitostérol à l'inclusion est bas (HR = 1,11, IC<sub>95</sub> = 0,88-1,39)

L'investigateur principal le professeur Hagiwara a précisé : « les statines inhibent la synthèse du cholestérol mais n'ont pas d'action sur son absorption intestinale. Dans la sous-analyse préspecifiée, nous avons montré que les patients ayant un niveau élevé d'absorption intestinale répondaient favorablement au traitement intensif. Cette étude suggère que la mesure de l'absorption intestinale du cholestérol peut nous aider à identifier les patients qui tireraient bénéfice d'un traitement intensif associant statine et ézetimibe. Cependant plus d'études seront nécessaires pour affirmer ces données. » ■

E. P.

Figure. Subgroup analysis: sitosterol primary endpoint (composite).



## OPTICARE *Programme de réadaptation CV prolongé dans le post-SCA*

■ D'après la communication de R.-T. Van Domburg RT (Pays-Bas)

**D**ans les suites récentes d'un SCA, un programme de réadaptation CV poursuivi pendant 1 an n'a pas été supérieur, en termes de modification du risque de décès à 10 ans, au programme habituel de 3 mois.

Dans OPTICARE, près d'un millier de patients atteints d'un SCA ont été assignés au hasard dans 3 programmes de réadaptation CV :

- 1) le programme habituel de 3 mois d'exercices supervisés avec des sessions éducatives bihebdomadaires ;
- 2) ce programme plus 9 mois dans des

groupes de sessions éducatives avec des séances de fitness ;

3) ou ce programme plus 9 mois d'entretiens téléphoniques avec coaching individuel.

Le critère principal de jugement était le risque de décès à 10 ans calculé à partir du score européen SCORE en se fondant sur les trois facteurs de risque modifiables, majeurs : PAS, cholestérol total et tabagisme. En analyse en intention de traiter, aucune différence sur le critère principal n'a été mise en évidence à 18 mois entre les trois modalités de réadaptation.

Cependant, les patients assignés aux pro-

grammes prolongés avaient une observance moindre que les autres (61 % et 57 % contre 83 %, respectivement). En analyse per-protocole, incluant les participants qui ont effectué au moins les 3/4 du programme, le tabagisme et l'hypercholestérolémie totale ont été significativement mieux contrôlés chez les patients du programme prolongé (13,4 % vs 21,3 % de fumeurs encore actifs, p < 0,001 ; et 3,9 vs 4,3 mmol/L pour la cholestérolémie ; p < 0,001, respectivement). Pour les critères secondaires, les patients du programme prolongé avaient une meilleure qualité de vie et

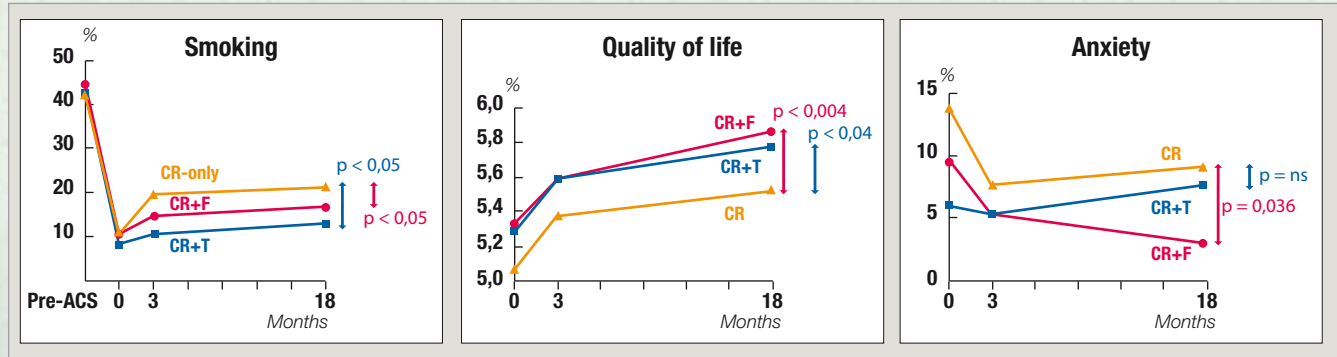
ils étaient moins anxieux (figure ci-dessous). Au total, après un SCA, le bénéfice sur le risque de décès à 10 ans (selon SCORE) d'un

programme de réadaptation CV prolongé pendant un an n'a pas été démontré. Cependant, ces programmes plus renforcés amé-

liorent leur qualité de vie, à condition d'une bonne observance. ■

P. A.

**Figure.** Etude OPTICARE : résultats de programmes de réadaptation prolongés pendant un an sur la qualité de vie, l'anxiété et le tabagisme (CR-only : réadaptation cardiaque habituelle ; CR-F : idem plus coaching en face à face ; CR-T : idem plus coaching au téléphone)



## Bénéfice « multiplicatif » à très long terme d'un abaissement léger de la PA et du LDL-cholestérol

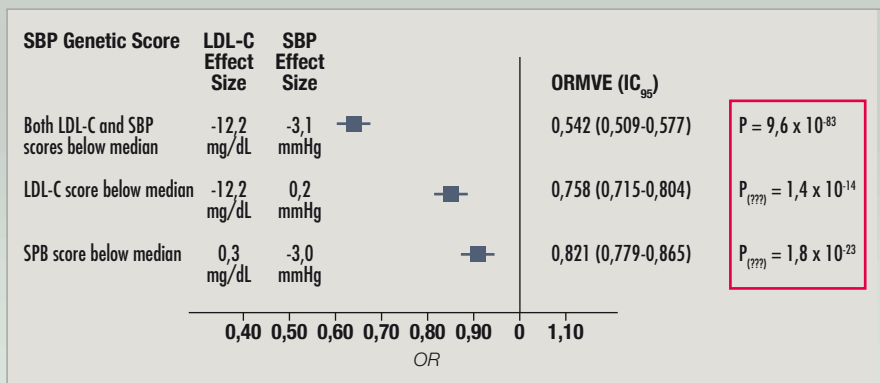
■ D'après la communication de B.-A. Ference (Etats-Unis)

L'exposition combinée sur une vie d'un LDL-C légèrement plus bas et d'une PAS légèrement plus basse peut réduire très amplement le risque de maladies CV. Ainsi, la prévention des maladies CV peut être sensiblement améliorée en concevant des programmes de prévention qui favorisent à long terme l'exposition à la baisse, même légère, combinée du LDL-C et de la PAS basse assez tôt dans la vie.

De façon analogue à un essai thérapeutique contrôlé, dans une randomisation mendélienne, une population éligible est « naturellement » randomisée en deux groupes de patients par allocation naturellement aléatoire des allèles.

Cette méthode a été utilisée pour estimer l'effet causal de l'exposition combinée à un LDL-C bas à celle d'une PAS basse sur le risque d'événements CV.

La population incluait 102 773 personnes (de 27 à 100 ans) qui avaient été inclus préalablement dans 14 essais. A partir des scores génétiques calculés de LDL-C et de PAS, les participants ont été classés en 4 groupes : un groupe de référence, un autre avec un



**Figure.** Combined effect of LDL-C and SBP on cardiovascular events

score génétique de LDL-C bas (46 polymorphismes associés à un LDL-C < médiane), un autre avec un score génétique de PAS basse (33 polymorphismes associés à une PAS < médiane) et enfin, le dernier groupe avec les deux scores génétiques bas.

Par comparaison avec le groupe de référence, les sujets du groupe génétique de LDL-C bas ont eu un risque diminué de 54,2 % de survenue du critère primaire de jugement (événements CV majeurs), ceux du groupe génétique de PAS basse ont eu également un risque diminué de 44,7 % et ceux avec les deux facteurs combinés ont eu un risque réduit de 86,1 % (figure ci-dessus).

Cependant, comme le soulignent à juste titre les auteurs de l'étude, il faut tout de même faire la différence entre avoir un facteur de risque (en l'occurrence, LDL-C ou PAS) spontanément bas et le même facteur de risque rendu bas par un traitement.

Ainsi, grâce à cette « randomisation naturelle », il ressort de cette étude l'importance d'une stratégie qui encourage à réduire, sur le long terme, le LDL-C (même de 1 mmol/L) et la PAS (même de 10 mmHg), ce qui permettrait de réduire considérablement, de 90 %, le risque d'événements CV. ■

P. A.

## ESCAPE

■ *D'après la communication de P.-M. Moriarty (Etats-Unis)*

Les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) ont un taux anormalement élevé de LDL cholestérol et présentent des maladies cardiovasculaires prématurées.

L'essai randomisé de phase III **ODYSSEY ESCAPE** a évalué l'intérêt d'un traitement par alirocumab inhibiteur du PCSK9 pour limiter le recours aux séances de LDL-aphérèse couteuses et contraignantes.

L'étude a enrôlé 62 patients HFHe de plus de 18 ans, dans 14 centres aux Etats-Unis et en Allemagne, patients qui bénéficiaient de LDL-aphérèses soit hebdomadaires, soit bimensuelles. Ils ont été randomisés pour recevoir, en double aveugle, des injections sous-cutanées de 150 mg d'alirocumab (n = 41) ou de placebo (n = 21) toutes les deux semaines pendant 18 semaines, tout en continuant leurs traitements hypolipémiants habituels. Pendant l'essai, les LDL-aphérèses ont été planifiées en 2 phases : jusqu'à la 6<sup>e</sup> semaine le rythme des séances ne fut pas modifié par rapport aux pratiques antérieures des centres, par la suite le rythme entre les 7<sup>e</sup> et 18<sup>e</sup> se-

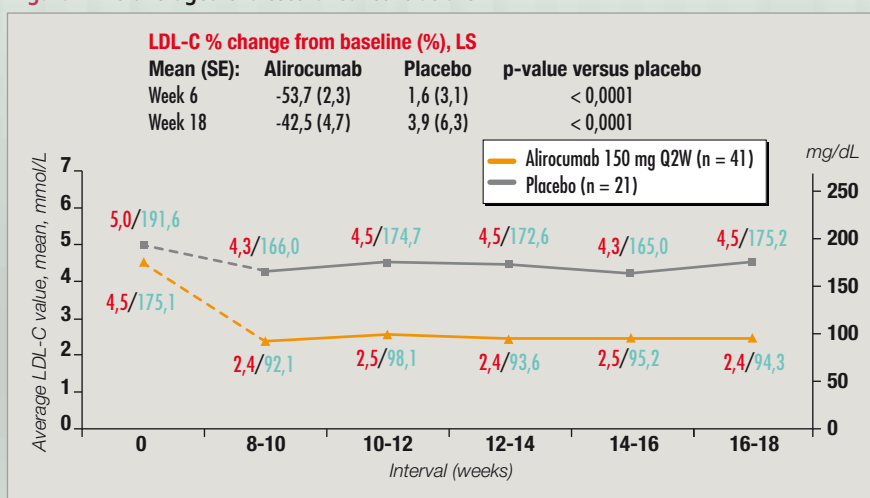
maines a été adapté aux besoins individuels des patients. Quand le niveau de LDL cholestérol avait baissé de plus de 30 % par rapport au début de l'étude, la séance de LDL-aphérèse était sautée. À la fin de l'étude, le groupe de patients sous alirocumab avait une réduction du nombre de séances de 75 % supérieure au groupe placebo. (p < 0,0001)

63,4 % des patients sous alirocumab ont supprimé toutes les séances de LDL-aphérèse (aucun patient dans le groupe placebo), et 92,7 % d'entre eux ont diminué d'au

moins la moitié des séances (comparé à 14,3 % dans le groupe placebo). Les effets secondaires furent généralement mineurs et comparables dans les deux groupes (75,6 % sous alirocumab vs 76,2 % sous placebo)

L'investigateur principal Patrick Moriarty a précisé que « dans l'avenir les centres pratiquant les LDL-aphérèses devraient ajouter l'alirocumab au traitement hypolipémiant de leurs patients et possiblement n'auraient plus besoin de les traiter par LDL-aphérèse ou du moins, moins souvent. » ■ E. P.

Figure. Time-averaged cholesterol concentrations



## La lipoprotéine-aphérèse : nouvelle approche dans l'angor réfractaire ?

■ *D'après la communication de T.-Z. Khan (Royaume-Uni)*

L'angor réfractaire au traitement médical et à la revascularisation est une situation handicapante dont la fréquence augmente, ce qui justifie la recherche de nouveaux traitements. Des études suggèrent qu'un taux élevé de LP(a) peut provoquer l'athérosclérose et réduire la perfusion myocardique.

A ce jour, aucun traitement pharmacologique n'est efficace pour traiter cette élévation qui résiste au traitement conventionnel hypolipémiant par les statines.

En revanche LP(a) peut être effectivement abaissée par lipoprotéines-aphérèse (L-aphérèse). Cette étude prospective randomisée en aveugle a inclus 20 patients avec angor réfractaire et niveau de LP(a) > 500 mg/L et LDL < 4 mmol/L.

Les patients furent randomisés pour bénéficier hebdomadairement de L-aphérèses ou d'aphérèses simulées pendant 3 mois puis traitement croisés pour les 3 mois suivants après une période de wash-out d'un mois.

Le critère primaire, mesuré par IRM cardiaque, était la réserve de perfusion myocardique (RPM) qui est le rapport du flux sanguin myocardique à l'effort vs au repos, après 3 mois de L-aphérèse comparé à l'état de base.

Le critère primaire, la RPM a augmenté de 0,47 (IC<sub>95</sub> = 0,31-0,63), de 1,45 ± 0,36 à 1,93 ± 0,45 après L-aphérèse, mais diminué de -0,16 (IC<sub>95</sub> = -0,33-0,02) de 1,63 ± 0,43 à 1,47 ± 0,30 sous traitement simulé. Le bénéfice de la L-aphérèse atteint 0,63 (IC<sub>95</sub> = 0,37-0,89, p < 0,001 entre les groupes.

Les critères de jugement secondaires : volume et distensibilité carotidienne étaient également améliorés par la L-aphérèse, de même que la capacité à l'effort, les symptômes cliniques d'angor, et les scores de qualité de vie.

« Notre étude est le premier essai contrôlé randomisé qui précise l'impact de la L-aphérèse chez des patients en angor réfractaire et à niveaux élevés de LP(a) en l'absence d'augmentation significative du LDL cholestérol. Ces données suggèrent que la L-aphérèse apporte un bénéfice clinique significatif au patient en angor réfractaire dans ce contexte d'augmentation de la LP(a) représentant une nouvelle option thérapeutique dans cette cohorte de patients. » a déclaré l'investigateur principal Dr Tina Khan. ■

E. P.





In fine, le degré de sténose résiduelle en fin de procédure était moins important dans le groupe avec que dans celui sans OCT ( $7,0 \pm 4,3$  % vs  $8,7 \pm 6,3$  % ;  $p = 0,01$ ).

Des complications périprocédurales ont été observées avec la même incidence entre les deux groupes (7 cas chacun soit 5,8%),

même si le volume de produit de contraste utilisé et l'exposition au rayonnement ont été significativement été plus importants avec l'OCT ( $p < 0,0001$ ). Il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence des infarctus myocardiques périprocéduraux ni de la survenue de dysfonctions rénales.

En conclusion, chez ces patients avec SCA sans sus-décalage de ST, l'utilisation de l'OCT permet d'améliorer le succès de la pose de stents, principalement du fait de l'optimisation de l'expansion des stents, avec une moindre sténose résiduelle et récupération d'une meilleure réserve coronaire. ■ J.-L. G.

## PACIFIC *Quels examens d'imagerie non invasive dans la maladie coronaire ?*

■ D'après la communication de I. Danad (Pays-Bas)

L'étude PACIFIC est la première à comparer directement et de manière prospective les différentes techniques d'imagerie coronaire non invasives disponibles. L'imagerie cardiaque par tomographie par émission de positons était la plus précise pour le diagnostic d'une ischémie myocardique chez des patients avec une probabilité pré-test intermédiaire de maladie coronaire.

Plusieurs examens non invasifs d'imagerie à visée coronarienne sont envisageables chez un patient avec une douleur d'allure angineuse, mais jusqu'à présent, le choix du plus approprié n'est pas fondé sur des preuves solides. L'étude PACIFIC est la première à avoir directement comparé les techniques non invasives pour évaluer la qualité de la perfusion myocardique ou l'importance d'une sténose coronaire. La coronarographie invasive reste l'examen de référence mais ce choix a été remis en question.

Dans l'étude PACIFIC, ont été inclus 208 patients avec une suspicion de maladie coronaire et explorés par coronarographie invasive ( $\pm$  FFR) : près de 40 % des patients avaient une sténose coronaire hémodynamiquement significative.

Tous les patients ont été explorés par la tomographie par émission de positons (TEP), la scintigraphie myocardique de stress (SPECT)

et le coroscanner ; mais aussi par des examens hybrides, coroscanner couplé à la TEP ou coroscanner couplé à la SPECT, afin d'associer une évaluation coronaire fonctionnelle et anatomique.

Par rapport à la coronarographie ( $\pm$  FFR) de référence, la TEP était plus précise pour le diagnostic de maladie coronaire que le coroscanner ou la SPECT (85 % contre 74 % ;  $p < 0,01$  et 85 % contre 77 % ;  $p < 0,01$ , respectivement). La sensibilité des examens non invasifs a été de 87 % pour la TEP, de 90 % pour le coroscanner et de 57 % pour

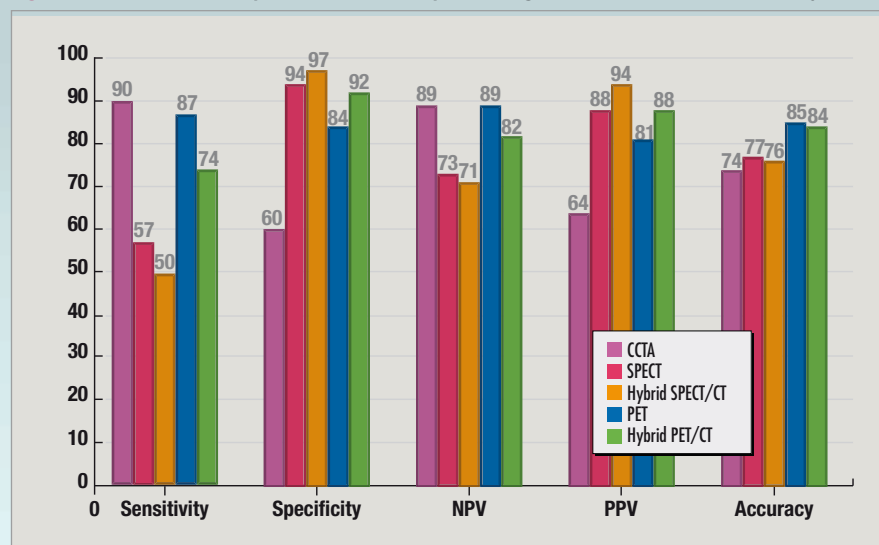
la la SPECT ; cependant, la spécificité de ces examens non invasifs a été respectivement de 60 %, de 94 % et de 84 %.

Enfin, les examens hybrides, couplant une approche anatomique et fonctionnelle, n'ont pas permis d'améliorer la sensibilité ( $P < 0,001$ ) (figure ci-dessous).

Au total, l'imagerie coronaire par TEP devrait être davantage développée en pratique clinique du fait de ses nombreux avantages en termes de rapidité, mais surtout de précision diagnostique et de moindre irradiation du patient. ■

P. A.

Figure. Etude PACIFIC : comparaison des techniques d'imagerie non invasives (isolées ou hybrides).



## CE-MARC 2 *Clinical Evaluation of Magnetic Resonance Imaging in Coronary Heart Disease 2*

■ D'après la communication de J. P. Greenwood (Royaume-Uni)

Considérant un taux actuel de coronarographies diagnostiques trop élevé chez les patients suspects d'atteinte coronarienne, les investigateurs ont cherché à savoir si une démarche diagnostique non

invasive basée sur l'IRM cardiaque était supérieure à la fois aux recommandations du NICE (UK National Institute for Health and Care Excellence) et à la scintigraphie myocardique pour réduire le taux de coronarographies inutiles (« unnecessary »).

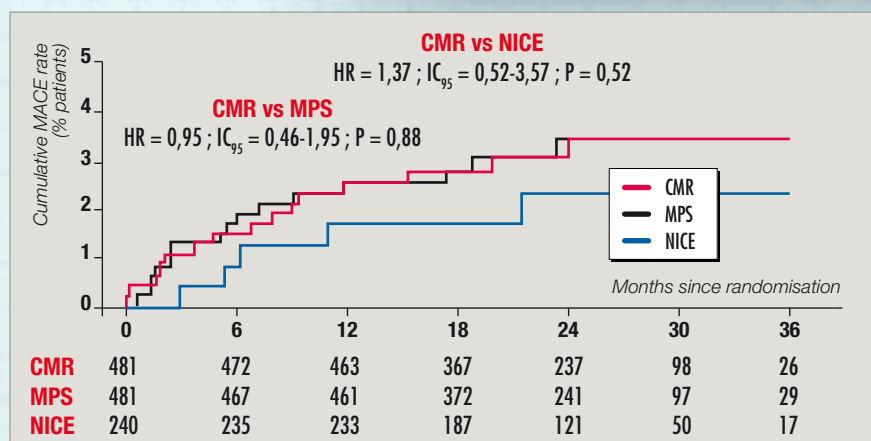
CE-MARC 2 est une étude multicentrique

menée en Grande Bretagne, prospective randomisée en 3 groupes parallèles, évaluant la pertinence et la sécurité de 3 stratégies différentes pour diagnostiquer une coronaropathie sur une durée de 12 mois : une stratégie basée sur les résultats d'une IRM, une stratégie basée sur les résultats de la

scintigraphie myocardique et une stratégie basée sur les recommandations du NICE : faible risque de maladie coronaire (10% - 29 %) ➔ coroscaner ; risque intermédiaire (30 % - 60 %) ➔ scintigraphie ; haut risque (61 % - 90 %) ➔ coronarographie.

1202 patients ont été randomisés en 2 : 2 : 1 (481 pour l'IRM, 481 pour la scintigraphie et 240 pour les recommandations du NICE). Le critère principal (coronarographie non nécessaire) était défini par une valeur de FFR normale sur tous les vaisseaux dont le diamètre était supérieur à 2,5 mm ; les critères secondaires incluaient le caractère positif de la coronarographie, les complications per procédures et les événements cardiovasculaires majeurs (MACE).

265 patients (22 %) ont été coronarographiés dont 102 (42,5 %) dans le groupe NICE, 85 (17,7 %) dans le groupe IRM et 78 (16,2 %) dans le groupe scintigraphie. Sur le critère principal, le taux de coronarographie non nécessaire était de 28,8 % dans le groupe NICE, de 7,5 % dans le groupe IRM, et 7,1 % dans le groupe scintigraphie soit



un odds ratio ajusté entre le groupe NICE et le groupe IRM à 0,21 (IC<sub>95</sub> = 0,12-0,34 ;  $p < 0,001$ ) sans différence significative entre les groupe IRM et scintigraphie. Enfin, il n'existe pas non plus de différence à 12 mois entre les trois stratégies sur la survenue des événements CV majeurs (2,5 % pour l'IRM et la scintigraphie, 1,7 % pour les recommandations NICE) ni sur le taux de coronarographie positive : 12,1 % dans le groupe NICE, 9,8 % dans le groupe IRM,

et 8,7 % dans le groupe scintigraphie. Au total, cette étude démontre l'intérêt et la pertinence des tests d'ischémie non invasifs par rapport à la stratégie du NICE pour limiter le taux de coronarographie inutile chez les patients suspects d'être coronariens sans en aggraver le pronostic. Il y manque toutefois une analyse médico-économique intégrant le coût et la disponibilité respective de ces stratégies. ■

F. F.

## AMERICA Aggressive detection and Management of the Extension of atherothrombosis in high Risk coronary patients in comparison with standard of Care for Atherosclerosis

■ D'après une présentation par J.-Ph. Collet (France)

Une prise en charge appropriée des coronariens en prévention secondaire réduit l'intérêt de la traque systématique d'autres localisations athérothrombotiques.

On sait le caractère potentiellement diffus de la maladie athérothrombotique (multisite) qui est un intégrateur du risque cardiovasculaire. La tentation est grande, chez un coronarien, de traquer d'autres localisations, mais y a-t-il un bénéfice si la prévention secondaire est déjà optimale ? C'est la question à laquelle ont tenté de répondre les investigateurs de l'étude AMERICA.

Deux échantillons comparables de coronariens assez représentatifs de cette population ont chacune fait l'objet de modalités différentes de prise en charge de la détection et du traitement de la présence de lésions athérothrombotiques dans d'autres territoires. Les uns ( $n = 263$ ) ont fait l'objet d'une prise en charge dite « pro-active » et les autres ( $n = 258$ ) d'une prise en charge conventionnelle.

Tableau. PCI Outcomes

	Pro-active arm (n = 263)	Conventional arm (n = 258)	Hazard ratio (IC95)	p-value
All-cause mortality	23 (8,7 %)	28 (10,9 %)	0,78	0,37
Myocardial infarction	36 (13,7 %)	25 (9,7 %)	1,39	0,21
Stroke	6 (2,3 %)	5 (1,9 %)	1,13	0,83
Critical limb ischemia	6 (2,3 %)	1 (0,4 %)	5,73	0,11
AAA fissuration	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)	I	I
Revascularization	77 (29,3 %)	56 (21,7 %)	1,36	0,083
Organ faillie	38 (14,4 %)	37 (14,3 %)	0,97	0,91

Après 2 ans de suivi, l'évolution de ces deux groupes a été comparée sur la base d'un critère composite intégrateur du risque de nouvel événement cardiovasculaire (décès, tout événement ischémique conduisant à une nouvelle réhospitalisation ou toute déficience viscérale avérée).

Les courbes d'événements cumulés (tableau) ne montrent aucune différence quant au risque d'apparition de l'un quelconque de ces événements.

Aucun de ces événements ne se distingue non plus par un risque de survenue particulièrement élevé suivant l'une ou l'autre de

ces deux modalités de prise en charge. Les procédures de revascularisations coronaires tendraient peut-être à être un peu plus fréquentes dans le groupe proactif mais sans que les différences soient statistiquement significatives.

### En conclusion

Au vu de ces données, une stratégie proactive ne semble pas particulièrement intéressante pour prévenir une évolution défavorable liée à l'évolution d'une autre localisation athérothrombotique chez des patients déjà coronariens. ■

J.-L. G.



# NORSTENT *The Norwegian Coronary Stent Trial*

■ *D'après la communication de K.-H. Bonaas (Norvège)*

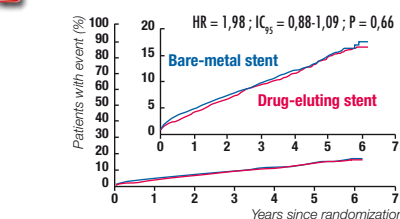
**N**orStent est un essai multicentrique randomisé qui a recruté, entre 2008 et 2011, 9 013 patients, soit coronariens stables ( $n = 2 636$ ) ou après syndrome coronarien aigu ( $n = 6 377$ ), qui nécessitaient un geste de revascularisation angioplastique.

Les patients étaient randomisés pour recevoir soit un stent nu (SN) soit un stent actif (SA) avec dans 83 % des stents-everolimus et dans 12 % des stents-zotarolimus.

Au terme de 6 années de suivi (suivi moyen 5 ans) il n'a pas été relevé de différence significative entre les groupes SN et SA ni sur le critère primaire associant : mortalité totale et IDM non fatal, taux cumulé de 16,9 % dans le groupe SA vs 17,4 % dans le groupe SN ( $HR = 0,98$ ,  $IC_{95} = 0,88-1,09$ ,  $P = 0,66$ ), ni sur la mortalité totale ( $HR = 1,10$ ,  $IC_{95} = 0,94-1,29$ ,  $p = 0,22$ ) ni sur les critères secondaires d'angor instable et de qualité de vie.

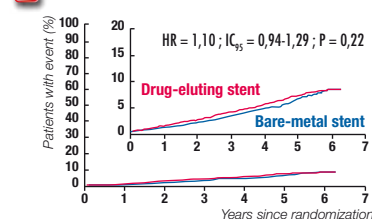
Comme attendu, le taux cumulatif de revascularisation répétée était de 16,5 % dans le groupe SA vs 19,8 % dans le groupe SN ( $HR = 0,76$ ,  $IC_{95} = 0,69-0,85$ ,  $P < 0,001$ ).

## A Primary outcome



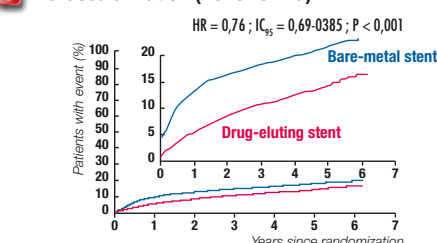
N° at risk	4504	4325	4206	4083	3814	2028	280
Drug-eluting stent	4509	4300	4190	4076	3791	2019	224
Bare-metal stent							

## B Death from any cause



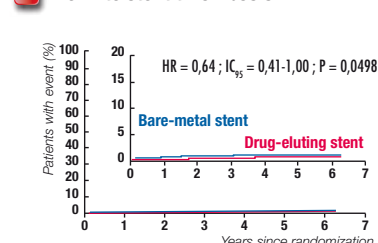
N° at risk	4504	4427	4375	4310	4063	2192	264
Drug-eluting stent	4509	4451	4407	4348	4094	2198	243
Bare-metal stent							

## C Revascularization (PCI or CABG)



N° at risk	4504	4192	4012	3853	3559	1887	200
Drug-eluting stent	4509	4034	3856	3719	3426	1798	212
Bare-metal stent							

## D Definite stent thrombosis



N° at risk	4504	4413	4355	4287	4036	2182	262
Drug-eluting stent	4509	4425	4371	4309	4054	2177	240
Bare-metal stent							

30 patients devaient recevoir un stent actif plutôt que nu pour éviter un épisode de revascularisation répétée.

La thrombose de stent est de 0,4 % plus basse dans le groupe SA ( $p = 0,0498$ ).

« Les patients traités par SA ne vivent ni plus longtemps ni mieux que ceux traités par SN.

Les recommandations actuelles de l'ESC privilégiant les SA auraient besoin d'être modifiées au vu des données de NorStent. Les 2 types de stents devraient être recommandés » a déclaré Kaare Harald Bonaas pour l'ensemble des investigateurs de l'étude. ■

E. P.

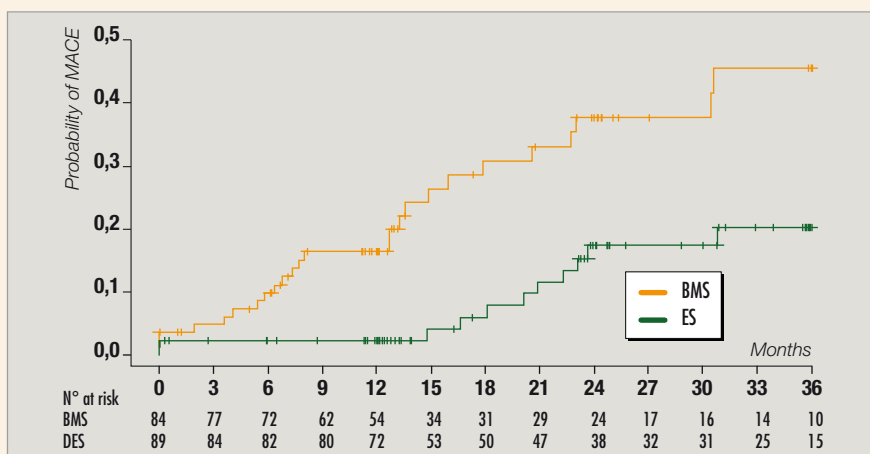
# BASKET-SAVAGE

■ *D'après la présentation de R. Jeger (Suisse)*

**L**es pontages coronariens effectués à l'aide de greffons veineux saphène ont une moins bonne tenue à long terme que les pontages artériels en raison de leur exposition plus grande aux complications de la maladie athéromateuse (resténose, thrombose, embols de débris athéromateux, etc). Les endoprothèses actives (*Drug Eluting Stents*, « DES ») ont démontré leur efficacité et leur sécurité à 1 an par rapport aux endoprothèses nues (*Bare Metal Stents*, « BMS ») pour traiter ces complications ; cependant, au-delà d'1 an, elles sont responsables d'un accroissement de la mortalité sur des petites séries. Qu'en est-il réellement ?

BASKET SAVAGE est une étude multicentrique qui a testé l'efficacité et la sécurité des endoprothèses actives versus nues dans l'angioplastie des pontages veineux sous couvert d'une perfusion d'antiGPIIb/IIIa et d'une protection mécanique distale sur le

	1 year			Long-term		
	BMS	DES	p	BMS	DES	p
MACE	17,9	2,3	< 0,001	29,8	12,4	0,0012
Cardiac death	1,2	0	0,41	3,6	4,5	0,95
Non-fatal MI	11,9	2,3	0,025	15,5	6,7	0,081
TVR	11,9	0,	< 0,001	19,1	4,5	< 0,001
Major bleeding	2,4	2,3	0,91	2,4	2,3	0,91
Stent thrombosis	4,8	0	0,09	7,1	5,6	0,64
Non-cardiac death	3,6	1,1	0,40	4,8	2,3	0,51





long terme (2, 3 et 5 ans). 240 patients ayant une indication d'angioplastie ont été randomisés en 2 groupes : groupe DES (TAXUS Liberté™) et groupe BMS (Liberté™) avec comme critère principal de jugement le taux de complications majeures (« MACE » associant décès d'origine cardiaque, récurrence d'infarctus et TVR) et comme critère secon-

daire le taux de thrombose d'endoprothèse et les complications hémorragiques sur le long terme.

A un an, le bénéfice net des endoprothèses actives se confirme sur le critère principal et se maintient sur le long terme (3 ans) sans augmentation de la mortalité sous couvert d'un dispositif de protection et de l'adminis-

tration d'antiGPIIb/IIIa.

Ainsi, le recours aux endoprothèses actives apparaît comme le traitement de choix des angioplasties des sténoses de greffons veineux saphènes à condition de prendre certaines précautions compte tenu de leur relative complexité. ■

F. F.

## PRAGUE-18

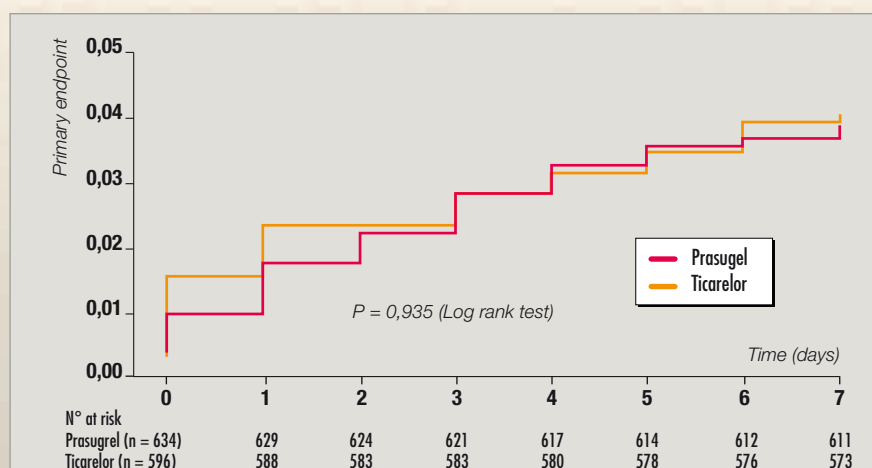
■ D'après la communication de P. Widimsky (Tchécoslovaquie)

**P**rague-18 compare directement ticagrelor et prasugrel dans le mois suivant un syndrome coronarien aigu (SCA) nécessitant une angioplastie (environ 2/3 de voie radiale et de stents actifs).

1230 patients présentant un SCA ont été randomisés pour recevoir soit prasugrel 60 mg avant la procédure puis 10 mg/j (5 mg si > 75 ans ou < 60 kg) soit ticagrelor 180 mg, puis 90 mg matin et soir pendant 1 an.

L'essai planifié pour inclure 2 500 patients a été interrompu prématurément.

Le critère principal associait : mortalité, nouveau SCA, revascularisation en urgence du vaisseau cible, accident ischémique, hémorragie sévère nécessitant une transfusion et hospitalisation > 7 jours. L'essai a été arrêté après analyse intermédiaire ne montrant aucune différence sur le critère principal entre les groupes (4 % et 4,1 % respectivement



dans les groupes prasugrel et ticagrelor ;  $p = 0,939$ ). Il n'y avait pas de différence entre les groupes sur le critère secondaire associant mortalité cardiovasculaire, IDM non fatal et accident ischémique dans les 30 jours (2,7 % et 2,5 % respectivement sous prasugrel et ticagrelor,  $p = 0,864$ ).

Un suivi à un an sera effectué pour tous les

patients et les résultats présentés en 2017.

« Les résultats de cette étude offrent aux cliniciens la liberté de choisir le traitement antiplaquettaire associé à l'aspirine chez les patients présentant un SCA et recevant une double antiagrégation plaquettaire. » a commenté le Professeur Widimsky investigateur principal de l'essai. ■

E. P.

## Erosion Effective anti-thrombotic therapy without stenting : intravascular OCT-based management in plaque erosion

■ D'après la présentation par I.K. Jang (Etats-Unis)

**U**n traitement antithrombotique pourrait probablement éviter la pose d'un stent lorsque la lésion responsable d'un SCA est une érosion sans sténose hémodynamiquement significative.

On sait depuis longtemps que les érosions de la surface des plaques peuvent conduire à des accidents coronaires aigus de la même façon que leurs ruptures. Une équipe de Harvard a voulu vérifier l'hypothèse que, lorsque ces érosions concernent des lésions pas ou peu sténosantes, il devrait être possible de se passer de la mise en place d'un stent,

une implantation qui peut ne pas être elle-même dénuée de conséquences potentielles à court et à long terme.

Ils ont pu vérifier que, sur 405 patients admis dans un service d'urgence pour un syndrome coronarien aigu, une érosion est identifiée comme lésion responsable chez 103 (25 %) alors que c'est une rupture de plaque dans 61 % des cas (mécanisme indéterminé ou mixte dans 14 %). Soixante patients de cette série ayant une lésion angiographique résiduelle < 70 %, un flux TIMI 3 et cliniquement stables ont été inclus dans une étude préliminaire non comparative, pour savoir si les lésions observées peuvent évoluer

favorablement avec un simple traitement médical en phase aiguë (aspirine, ticagrelor, héparine et si besoin antiGPIIb/IIIa) sans recours au stenting. La bithérapie aspirine + ticagrelor était poursuivie après la sortie. Le résultat était jugé satisfaisant à un mois si la taille du volume du thrombus en OCT avait diminué d'au moins 50 %.

Sur la base des 55 patients ayant des données suffisantes à un mois, l'objectif a été largement atteint puisque le volume du thrombus est passé en moyenne de  $10,0 \pm 17,4$  à  $1,7 \pm 2,8$  mm<sup>3</sup>, soit une réduction moyenne de  $79,2 \pm 27,7$  %. La surface minimale du flux coronaire sur le site de la lésion

est passée en moyenne de  $2,3 \pm 1,9 \text{ mm}^2$  à  $2,9 \pm 2,2 \text{ mm}^2$  soit un gain moyen de  $27,4 \pm 56,4 \text{ mm}^2$ .

Ainsi, il est probable que l'on peut se passer

de mettre un stent en place lors des SCA, lorsque les lésions ne sont que des érosions, sans sténose angiographiquement significative. Ces résultats sont pour le moins très

encourageants, mais ils devront être confirmés cliniquement dans une étude comparative versus stent et avec un recul plus important. ■ J.-L. G.

## BBK TRIAL 2 *Bifurcations Bad Krozingen*

■ D'après la communication de M. Ferenc (Allemagne)

Le traitement des lésions de bifurcation coronaire (souvent délicat) repose essentiellement sur 2 techniques différentes pour aborder la lésion secondaire (nécessaire dans 5 à 36 % des cas selon les séries, afin d'optimiser le résultat de la procédure d'angioplastie) : soit le « TAP » (*T- and- protusion stenting*), soit la culotte. Toutefois, ces 2 techniques n'ont pas fait jusqu'à présent l'objet d'essai randomisé... L'équipe allemande de Bad-Krozingen s'est donc attachée à comparer ces 2 techniques dans un essai randomisé incluant 300 patients dont la grande majorité a pu bénéficier d'un suivi angiographique ( $n = 139/150$  dans le groupe « culotte » et  $135/150$  dans le groupe « TAP »). Les critères de jugement étaient le taux de resténose et le TLR (« *Target Lesion Reintervention* ») à 1 an. Au total, on observe une réduction significative des resténoses et à moindre degré des gestes de revascularisation complémentaire (tendance) dans la lésion secondaire à 12 mois avec la technique de la culotte ; en

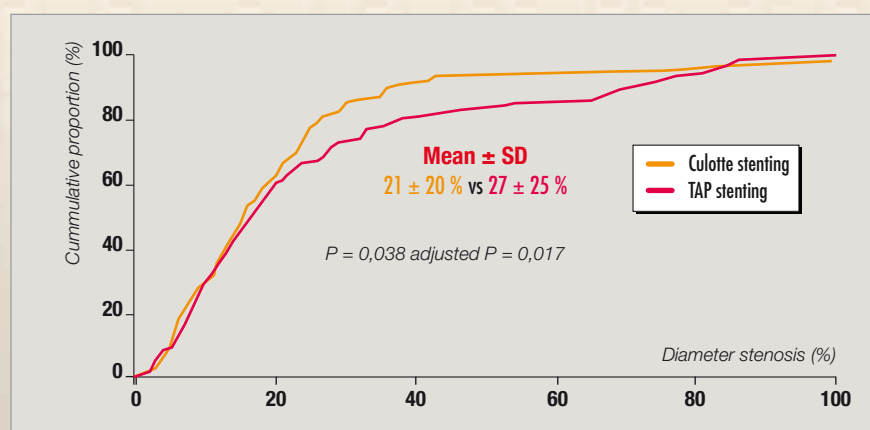
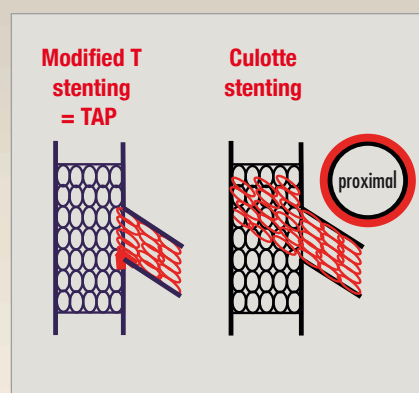


Figure. comparison of 2 Technical approach.



revanche, aucune différence n'est observée au niveau de la lésion principale ( $p = 0,434$ ). La nature de l'endoprothèse active utilisée (1<sup>ère</sup> ou 2<sup>nde</sup> génération), le temps de scopie ou le recours à la technique de « kissing-balloon » pour clore la procédure de revascularisation ne modifient pas les résultats de la procédure.

Certes, cet essai a quelques limites, mais il a le mérite de prouver la supériorité de la technique de la culotte lorsque le traitement d'une lésion de bifurcation nécessite l'apposition de 2 endoprothèses. ■ F. F.





# Recommandations dans la prise en charge de la fibrillation atriale en 2016 : quoi de neuf ?

Depuis les précédentes recommandations parues en 2010 (suivies d'une mise à jour en 2012), une nouvelle mouture s'avérait indispensable. Pourquoi ? En raison d'une progression croissante de cette pathologie en Europe (les projections d'ici à 2030 font état de 14 à 17 millions de personnes touchées) et de la nécessité d'une intégration et d'une coordination plus poussée dans sa prise en charge. Entièrement réécrites avec le concours de l'EACTS (*European Association for Cardio-Thoracic Surgery*) et endossée par l'ESO (*European Stroke Organisation*), ces recommandations comportent pas moins de 90 pages, 23 figures et 1042 références...

La détection des épisodes de FA asymptomatiques (FA « silencieuse ») est un enjeu important en raison de son sous-diagnostic et doit être recherchée de manière intensive chez tous les patients de plus de 65 ans victimes d'un AVC ou d'un AIT (grade IB).

La score EHRA basé sur l'appréciation des symptômes est modifié : le niveau 2 est subdivisé en 2 sous catégories : FA symptomatique mais qui n'altère pas la vie quotidienne (« mild » ou 2a) et FA symptomatique altérant modérément la vie quotidienne (« moderate » ou 2b).

L'anticoagulation demeure le traitement essentiel et mis à part les patients à bas risque (hommes et femmes sans aucun facteur de risque), tous les autres en tireront un

bénéfice incontestable (grade IA). Pour ceux qui n'ont qu'un seul facteur (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc à 2 chez la femme et 1 chez l'homme), elle apparaît souhaitable mais doit reposer sur le choix du patient et des spécificités individuelles (grade IIaB) ; au-delà (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc ≥ 2 chez l'homme et ≥ 3 chez la femme), elle s'impose (grade IA) avec un choix en 1<sup>ère</sup> intention en faveur des anticoagulants oraux directs (chez les patients éligibles) en raison de leur profil de sécurité meilleur qu'avec les AVK (grade IA).

Pour les patients porteurs d'une sténose mitrale modérée à sévère, d'une valve cardiaque mécanique ou atteints d'une insuffisance rénale sévère, il reste les AVK en insistant sur la nécessité de se maintenir le plus souvent possible dans la zone thérapeutique.

Enfin, il est admis que les antiagrégants plaquettaires n'ont plus leur place en matière de prévention des AVC d'origine cardio-embolique (grade IIIA).

La prévention des événements hémorragiques graves reste une priorité ; afin d'en réduire leur survenue, ces recommandations proposent une liste de facteurs de risque hémorragiques, modifiables ou non, que chaque praticien se doit de réduire mais le recours à un score de risque hémorragique spécifique (HASBLED, HEMORR2HAGES, ATRIA, ORBIT) n'est plus requis.

D'une façon plus générale, les patients qui

cumulent risque hémorragique et cardio-embolique élevé tireront là aussi bénéfice d'une anticoagulation (grade IIaB). Enfin, elles apportent des propositions sur l'initiation ou la reprise du traitement anticoagulant après un AVC ischémique ou un saignement intracranien qui devra se baser, dans ces circonstances délicates, sur l'avis d'une équipe pluridisciplinaire.

L'ablation par cathéter est la solution de choix chez les patients souffrants d'accès répétitifs et symptomatiques de FA paroxystique (grade IA) ou persistante (grade IIaC) malgré le traitement anti-arythmique et peut même être envisagée en première intention comme une alternative à ce dernier chez certains patients sélectionnés victimes de FA paroxystique symptomatique (grade IIaB).

Il demeure toutefois quelques questions non encore résolues :

- A quel moment réaliser une cardioversion non protégée par l'anticoagulation pour une FA de moins de 48 h ?

- Faut-il systématiquement anticoaguler les épisodes de FA enregistrés sur les mémoires des PM ou des DAI ?

- Quelle est la durée optimale de l'anticoagulation après une procédure ablation ablatrice réussie ?

Nul doute qu'il y aura de futures mises à jour pour améliorer encore la prise en charge de nos patients... ■

F. F.

Recommendations	Class	Level
Vitamin K antagonist therapy (IMR 2,0-3,0 or higher) is recommended for stroke prevention in AF patients with moderate-to-severe mitral stenosis or mechanical heart valves.	I	B
When oral anticoagulation is initiated in a patient with AF who is eligible for a NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban or rivaroxaban), a NOAC is recommended in preference to a vitamin K antagonist.	I	A
When patients are treated with a vitamin K antagonist, time in therapeutic range (TTR) should be kept as high as possible and closely monitored.	I	A
AF patients already on treatment with a vitamin K antagonist may be considered for NOAC treatment if TTF is not well controlled despite good adherence; or if patient preference without contra-indications to NOAC (e.g. prosthetic valve).	IIb	A
Combinations of oral anticoagulants and platelet unhibitions increase bleeding risk and should be avoided in AF patients without another indication for platelet inhibition.	III (harm)	B
In male or female AF patients without additional stroke risk factors, anticoagulant or antiplatelet therapy is not recommended for stroke prevention.	III (harm)	B
Antiplatelet monotherapy is not recommended for stroke prevention in AF patients, regardless of stroke risk.	III (harm)	A
NOACs (apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban) are not recommended in patients with mechanical heart valves (level of evidence B) or moderate-to-severe mitral stenosis (level of evidence C).	III (harm)	B C

# Nouvelles guidelines dans l'insuffisance cardiaque aiguë

■ D'après la communication de P. Ponikowski (Pologne)

La rapidité de la prise en charge initiale, comme c'est le cas dans le SCA, de même que l'identification d'un éventuel facteur déclenchant aigu ainsi que la recherche active d'une cause aiguë sont des éléments essentiels mis en exergue dans les récentes recommandations de l'ESC sur l'insuffisance cardiaque aiguë.

Ainsi, la démarche diagnostique et thérapeutique doit être rapidement réalisée, dès l'admission du patient, comme c'est le cas dans la pathologie coronaire aiguë avec la même motivation « *le temps, c'est du muscle* » ! Le traitement approprié instauré parallèlement à la recherche active du facteur déclenchant sont essentiels, récapitulés dans un algorithme. De plus, très vite, la question de la présence ou non d'un choc cardiogénique et/ou d'une insuffisance respiratoire aiguë doit être abordée.

Ces premières heures seront également mises à profit pour rechercher de façon systématique un éventuel facteur favorisant : l'acronyme « CHAMP » peut nous aider à être exhaustif dans cette recherche : syndrome Coronarien aigu, urgence Hypertensive, Arythmies, cause Mécanique aiguë et

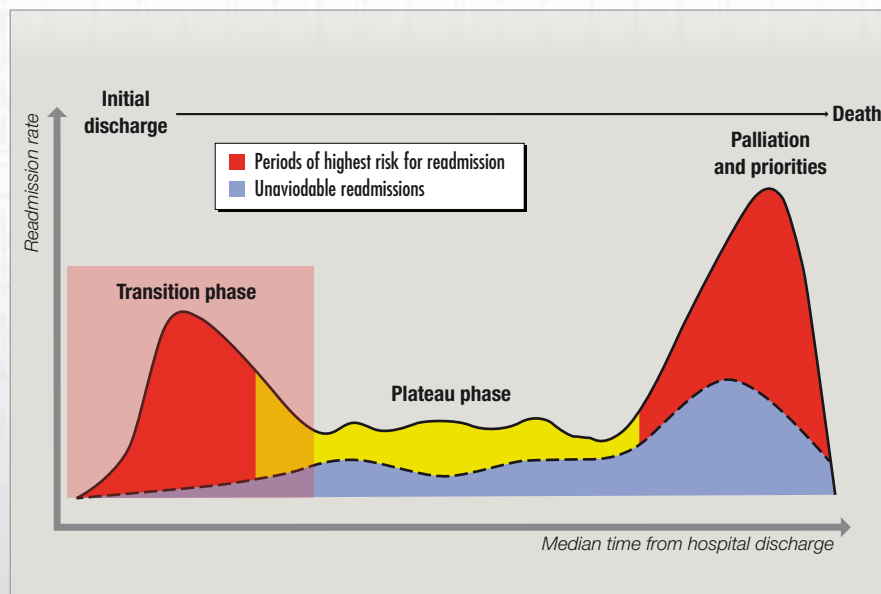


Figure. Risque de réadmission après une hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë.

embolie Pulmonaire. Avant d'entreprendre le traitement plus spécifique de l'insuffisance cardiaque aiguë, il faudra rapidement analyser le profil hémodynamique en recherchant les signes de congestion (présents chez la quasi-totalité des patients) et les signes cliniques pouvant faire craindre une hypoperfusion. Selon les résultats de cette enquête préliminaire essentielle, le traitement pharmacologique et, si besoin, une oxygénothé-

rapie seront mis en place, conjointement à la surveillance attentive du patient. Enfin, les recommandations insistent sur la préparation soigneuse de la sortie du patient pour éviter les fréquentes réhospitalisations dans le mois qui suit la sortie, en veillant à ce que le patient ne présente, si possible, plus aucun signe clinique ou biologique pouvant faire craindre la persistance d'une rétention hydrosodée (figure ci-dessus). ■ J.-L. G.



# Données de BEYOND

(Benefit of noacs studyY of nOn-valvular AF patieNts in norDic countries),  
Registries atrial fibrillation

■ D'après la présentation de S. Halvorsen  
(Norvège)

Étude d'un registre national pour comparer le taux de saignement chez les patients en fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) et sous traitement anticoagulant oral (TA).

Nous ne disposons que de données limitées en pratique clinique sur les taux de saignement chez les patients traités par anticoagulant oral non-AVK (AOD) comparés au traitement par warfarine. Le registre national norvégien est un outil de recherche unique pour étudier l'association entre la prise des traitements et ses conséquences cliniques. Le but de l'étude est de comparer les taux de saignement chez les patients en FANV et sous TA.

Les données du registre norvégien des patients, recouvrant toutes les admissions hospitalières, et la base de données norvégienne des prescriptions, couvrant toutes les dispensations de traitement, ont été rapprochées en utilisant l'identifiant personnel unique.

La population étudiée regroupe les patients adultes en FANV naïfs de TA (absence de prise de TA dans les 80 jours précédents) et avec une première prescription pendant la période de l'étude (du 1<sup>er</sup> janvier 2013 au 30 juin 2015).

Les saignements ont été définis comme le premier épisode hémorragique (PEH) nécessitant une hospitalisation entre le début de l'étude et les 30 jours après la fin du TA.

Les saignements ont été classés suivant leurs sévérité (majeur ou saignement clinique significatif (SCS) et par leur localisation (gastro-intestinale, intracrânienne ou autre).

Les patients interrompant le TA ou changeant de molécules ont été écartés. L'atteinte de la fin de la période de suivi ou le décès marquaient la fin de l'essai.

Le taux d'incidence brute a été calculé en PEH pour cent patients/année. Un modèle de Cox proportionnel ajusté sur l'âge, le genre, le type d'anticoagulant et les autres facteurs de risque a été utilisé pour estimer le risque

Tableaux. Saignement majeur ou SCS.

OAC	IR*	HR (IC <sub>95</sub> )	P	
<b>GI</b>				
Warfarin	2,67	1 (ref.)		
Dabigatran	2,43	1,26 (1,01-1,57)	0,037	
Rivaroxaban	2,33	1,37 (1,12-1,69)	0,003	
Apixaban	2,16	0,77 (0,69-1,02)	0,068	
<b>ICH</b>				
Warfarin	1,20	1 (ref.)		
Dabigatran	0,45	0,46 (0,30-0,70)	< 0,001	
Rivaroxaban	1,19	0,93 (0,67-1,29)	0,656	
Apixaban	0,80	0,56 (0,36-0,86)	0,009	
<b>Other</b>				
Warfarin	7,33	1 (ref.)		
Dabigatran	3,75	0,63 (0,54-0,74)	< 0,001	
Rivaroxaban	6,60	0,95 (0,83-1,10)	0,505	
Apixaban	5,51	0,71 (0,60-0,85)	< 0,001	

\* Bleed cases per 100 years

Saignements gastro-intestinaux et intracrâniens.

OAC	IR*	HR (IC <sub>95</sub> )	P	
<b>GI</b>				
Warfarin	11,44	1 (ref.)		
Dabigatran	6,74	0,74 (0,66-0,84)	< 0,001	
Rivaroxaban	11,43	1,05 (0,94-1,17)	0,400	
Apixaban	8,58	0,70 (0,61-0,80)	< 0,001	
<b>ICH</b>				
Warfarin	2,42	1 (ref.)		
Dabigatran	1,29	0,67 (0,52-0,88)	0,004	
Rivaroxaban	2,07	0,86 (0,68-1,10)	0,231	
Apixaban	1,51	0,56 (0,40-0,76)	0,001	
<b>Other</b>				
Warfarin	8,85	1 (ref.)		
Dabigatran	5,38	0,76 (0,66-0,87)	< 0,001	
Rivaroxaban	9,20	1,10 (0,97-1,24)	0,133	
Apixaban	7,00	0,74 (0,64-0,87)	< 0,001	

\* Bleed cases per 100 years

du PEH chez les patients sous AOD comparé à la warfarine.

L'étude a concerné 32 675 patients (âge moyen 71 ans, 44 % de femmes). Le suivi moyen a été de 231 jours. 2218 (3,55%) des patients ont présenté un PEH. 453 patients (0,73 %) ont présenté un saignement majeur et 1765 patients (2,83 %) un saignement clinique significatif.

L'hémorragie a été gastro-intestinale chez 634 patients (1,02 %), intracrânienne chez 222 (0,36 %) et d'autre origine pour 1362 (2,18 %). Le taux de PEH pour les différents TA est présenté dans les **tableaux ci-dessus**.

## Conclusions

Dans cette étude de cohorte nationale de patients en FANV sous TA, l'apixaban a été associé à un risque de saignement majeur ou SCS plus bas que à la warfarine. Le risque de saignement gastro-intestinal est plus élevé sous dabigatran et rivaroxaban que sous warfarine.

Les patients sous apixaban et dabigatran avaient un risque plus bas d'hémorragie intracrânienne que ceux sous warfarine. Le rapport bénéfice risque optimal entre prévention thromboembolique et complications hémorragiques des différents TA n'a pas été abordé dans cette étude. ■

E. P.



# Évaluation du risque de saignement majeur (SM) chez les patients $\geq 75$ ans en fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) sous traitement anticoagulant oral (TA) : comparaison dans la vraie vie de warfarine, apixaban, dabigatran ou rivaroxaban

Poster session 3 : Anticoagulation in atrial fibrillation II

■ D'après la communication de G.-Y. H. Lip (Royaume-Uni)

**N**ous ne disposons que de preuves limitées sur la sécurité de l'utilisation de la warfarine comparée aux anticoagulants oraux non-AVK (AOD), en particulier chez les personnes âgées. Le but de cette étude est de comparer le risque de premier épisode de SM chez des patients en FANV nouvellement traités par warfarine, apixaban, dabigatran ou rivaroxaban et âgés  $\geq 75$  ans.

## Méthodes

Etude rétrospective de cohorte utilisant les données de MarketScan® Commercial et Medicare supplemental. Les patients en FANV sous traitement par warfarine apixaban dabigatran ou rivaroxaban depuis au moins un an au début de l'étude ont été identifiés (étude du 1<sup>er</sup> janvier 2012 au 31 décembre 2014). Les patients  $\geq 75$  ans ont été inclus dans une analyse en sous-groupe.

Un SM était défini comme le premier saignement requérant une hospitalisation pendant la période de l'étude ou durant les 30 jours après la dernière prescription. Un modèle de Cox proportionnel été utilisé pour estimer le risque de SM ajusté sur l'âge, le sexe, les comorbidités à l'entrée et les autres traitements.

Parmi 45361 patients nouvellement sous TA, 15461 étaient sous warfarine, 7438 sous apixaban, 4161 sous dabigatran et 17801 sous rivaroxaban. La population  $\geq 75$  ans comprenait 7021 patients sous warfarine, 2522 sous apixaban, 1331 sous dabigatran et 5348 sous rivaroxaban. Dans l'ensemble de la cohorte, les patients sous

warfarine étaient plus âgés et avaient un score CHADS<sub>2</sub>-VASC à l'inclusion et un score d'index de comorbidités plus élevés, suivis par ceux sous apixaban, rivaroxaban et dabigatran.

Après ajustement sur les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion, et les traitements utilisés, les patients sous apixaban (HR = 0,55, IC<sub>95</sub> = 0,43-0,71) et dabigatran (HR = 0,76, IC<sub>95</sub> = 0,59-0,99) avaient un risque significativement plus bas de SM que ceux traités par warfarine.

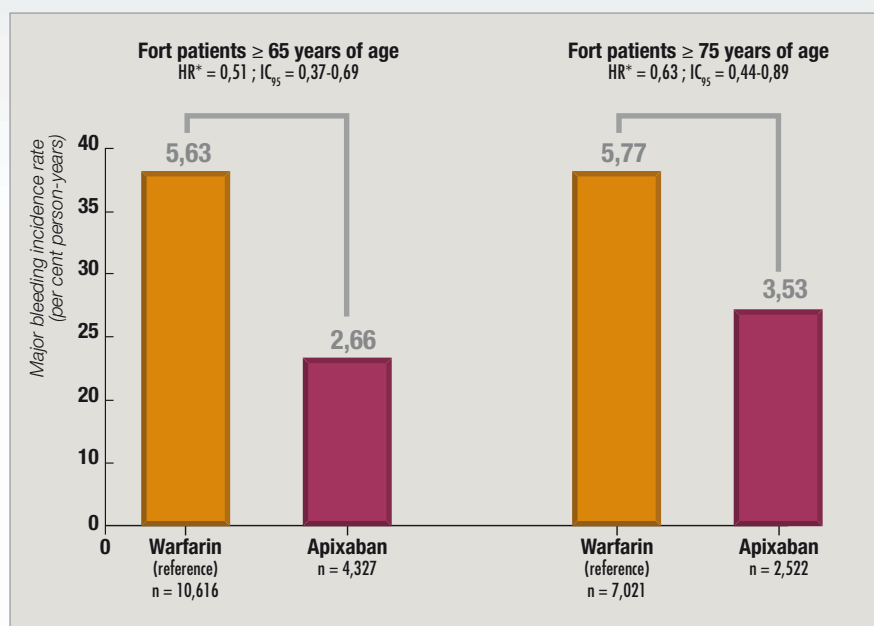
L'initiation d'un traitement par rivaroxaban ne montrait pas de différence significative par rapport à la warfarine (HR = 1,01, IC<sub>95</sub> = 0,87-1,18) pour le premier épisode de SM. Chez les patients  $\geq 75$  ans, comparé à la warfarine, les patients sous apixaban

(HR = 0,63, IC<sub>95</sub> = 0,44-0,89) avaient un risque significativement plus bas de SM. Les patients âgés sous dabigatran (HR = 0,8, IC<sub>95</sub> = 0,77-1,52) ou sous rivaroxaban (HR = 1,21, IC<sub>95</sub> = 0,99-1,49) ne présentaient pas de différence de risque significative de SM comparé à la warfarine.

## Conclusions

Dans les données du monde réel, chez des patients en FANV nouvellement sous TA ceux qui débutaient un traitement par apixaban et dabigatran avaient un risque significativement plus bas de SM comparé à la warfarine. Parmi les patients  $\geq 75$  ans, seule l'initiation d'un traitement par apixaban était associée à un risque significativement plus bas de premier SM comparé à la warfarine. ■ E. P.

**Titre.** Incidence comparée des taux de saignements majeurs.



\* HRs were adjusted for baseline demographics, comorbidities, and comedication