COEUR & ARTÈRES

Exemplaire réservé au CORPS MÉDICAL

P 206097 | DÉPÔT BRUXELLES X

04/2018

JOURNAL DE LA **LIGUE CARDIOLOGIQUE BELGE**

ÉDITO

50 ANS DE PROGRÈS EN CARDIOLOGIE, 50 ANS D'EXISTENCE POUR LA LIGUE CARDIOLOGIQUE BELGE

LUC MISSAULT MD DSC CARDIOLOGUE

Le 3 décembre 1967, l'éminent chirurgien sud-africain Christiaan Barnard effectue la première transplantation cardiaque au Groote Schuur Hospital du Cap, en Afrique du Sud, bouleversant le monde médical. Tout ce qui a trait au cœur suscite un très large intérêt de par le monde. En Belgique, Jean-Pierre Willaert fonde la Ligue Cardiologique Belge le 18 décembre 1968.

Au cours de cette période, on s'accorde à dire que deux éléments jouent un rôle lors d'un infarctus, à savoir une obstruction thrombotique d'une artère coronaire athéromateuse. Vu qu'un infarctus en phase aigüe s'accompagne souvent de fibrillation ventriculaire, on fonde des unités de cardiologie permettant de constater directement ce trouble potentiellement mortel du rythme cardiaque et de procéder à une défibrillation électrique sur le patient. Cette étape marque une avancée spectaculaire dans l'approche de l'infarctus du myocarde, qui se traduit par une forte diminution de la mortalité. On constate que l'administration de divers antithrombotiques (aspirine, héparine) et bêta-bloquants améliore le pronostic. On recherche de plus en plus de solutions aux deux éléments de l'athérothrombose. Le 16 septembre 1977, le docteur suisse Andreas Grüntzig réussit la première dilatation coronaire transluminale percutanée élective. En 1980, Marcus Dewood élimine pour la première fois de manière mécanique le caillot formé en cas d'infarctus coronarien. On essaye également de lyser un infarctus thrombotique aigu par voie médicamenteuse, au moyen de streptokinase, avant la publication en 1986 de GISSI-1 (première étude du Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico) – une étude italienne portant sur la thrombolyse et couronnée de succès. C'est le début de l'ère de la thrombolyse. Au cours des années 90, une véritable compétition commence entre la méthode de la thrombolyse et celle de l'intervention coronaire percutanée primaire pour désobstruer le plus vite possible un vaisseau sanguin lors d'un infarctus du myocarde aigu. Les résultats relativement positifs de la thrombolyse associés à la facilité d'application sans devoir disposer d'une salle de cathétérisme donnent lieu à une rapide exploitation commerciale de cette approche médicamenteuse, qui devient le traitement standard pendant des années, tandis que l'angioplastie primaire est plutôt utilisée en deuxième ressort. Mais quand on constate que dans des centres de cardiologie experts, l'angioplastie primaire entraîne plus souvent et rapidement une reperfusion et une meilleure survie, cette technique devient celle qui est privilégiée.

On réfléchit aussi à la situation avant et après l'infarctus : des structures apparaissent pour l'approche préventive des facteurs de risque pour l'athérothrombose ainsi que la revalidation post-infarctus. La cardiologie est de plus en plus structurée et des directives fondées sur les faits font leur apparition pour chaque situation. Tant aux États-Unis

SOMMAIRE

I ÉDITO
50 ans de progrès en cardiologie, 50 ans d'existence pour la Ligue Cardiologique Belge

V ARTICLE MÉDICAL
Echos de l'AHA 2018

IX ARTICLE MÉDICAL
FAME 2 et ORBITA : le diable se cache toujours dans les "détails"

qu'en Europe, les directives font l'objet d'une mise à jour régulière sur la base de la « médecine factuelle ». L'approche randomisée règne en maître dans de nombreuses études avec des milliers de patients en essais cliniques.

L'imagerie médicale évolue également dans les années 80, avec en tête le développement de l'échographie 2D transthoracique et les techniques Doppler qui permettent d'examiner le cœur rapidement, à moindres frais et sans rayons X. L'angiographie et les interventions coronaires sont de plus en plus simples à réaliser, et l'étude Benestent prouve en 1994 que les stents coronaires mènent à de meilleurs résultats à court et long termes.

L'approche préventive prend forme peu à peu avec le développement de traitements antihypertensifs et antilipémiques efficaces. Les statines sont en vogue pour la prévention secondaire en 1994 avec l'étude 4S grâce à une réduction de mortalité relative de pas moins de 30 %. L'approche des conséquences de l'infarctus, notamment la défaillance cardiaque, connaît aussi un certain succès, principalement grâce au développement du concept d'approche neurohumorale au moyen d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'instabilité électrique potentielle fait l'objet d'une approche plus efficace avec antiarythmique, techniques d'ablation, pacemakers et défibrillateurs.

La maturation des techniques transcathéter offre en outre la possibilité d'effectuer de nombreuses interventions de façon moins invasive que via la chirurgie à cœur ouvert.

Les centres de revalidation cardiaque veillent à ce que pour chaque patient post-infarctus, une attention soit portée à tous les niveaux : accompagnement pour arrêter de fumer, revalidation psychologique et physique, mise au point du traitement médicamenteux.

La Ligue Cardiologique Belge apporte sa contribution grâce à sa mission de base : prévenir et combattre les maladies cardio-cérébro-vasculaires en Belgique en informant et en sensibilisant le grand public et les médecins généralistes concernant tous les aspects des troubles cardiovasculaires au moyen de publications informatives et éducatives, de symposiums, d'interventions dans les médias et de contacts personnalisés.

Quand le « Saint Graal », le « remède miracle », sera-t-il trouvé ? Pour l'instant, une intervention médicamenteuse définitive qui éradiquerait la maladie une bonne fois pour toutes n'en est encore qu'au stade de rêve.

The New England
Journal of Medicine

©Copyright, 1980, by the Massachusetts Medical Society

Volume 303 OCTOBER 16, 1980 Number 16

PREVALENCE OF TOTAL CORONARY OCCLUSION DURING THE EARLY HOURS OF TRANSMURAL MYOCARDIAL INFARCTION

MARCUS A. DEWOOD, M.D., JULIE SPORES, C.R.N.A., ROBERT NOTSKE, M.D., LOWELL T. MOUSER, M.D., ROBERT BURROUGHS, M.D., MICHAEL S. GOLDEN, M.D., AND HENRY T. LANG, M.D.

Abstract To define the prevalence of total coronary occlusion in the hours after transmural myocardial infarction, we used coronary arteriography to study the degree of coronary obstruction in 322 patients admitted within 24 hours of infarction. Total coronary occlusion was observed in 110 of 126 patients (87 per cent) who were evaluated within four hours of the onset of symptoms; this proportion decreased significantly, to 37 of 57 (65 per cent), when patients were studied 12 to 24 hours after the onset of symptoms. Among 59 patients with angiographic features of coronary thrombosis, the thrombus was retrieved by Fogarty catheter in 52 (88 per cent) but was absent in seven (12 per cent false positive). Among an additional 20 patients without angiographic features of thrombosis, a thrombus was discovered in five (25 per cent false negative). Thus, total coronary occlusion is frequent during the early hours of transmural infarction and decreases in frequency during the initial 24 hours, suggesting that coronary spasm or thrombus formation with subsequent recanalization or both may be important in the evolution of infarction. (N Engl J Med. 1980; 303:897-902.)

THE extent of coronary-artery occlusion during the first few hours of transmural myocardial infarction is poorly understood. Traditionally, reluctance to subject patients to early coronary arteriography has been based on the belief that injection of contrast material into diseased coronary circulation might further injure the ischemic myocardium. Moreover, patients with acute myocardial infarction frequently have unpredictable disorders in cardiac rhythm.

Accordingly, most of our knowledge of the lesions associated with transmural infarction has been derived from autopsy studies. These studies, though helpful, involve a highly selected sample of the population. In addition, the autopsies may have been performed in patients who died suddenly (less than six hours after the onset of symptoms) or in those who died days to weeks after the infarction.[1-5]

Morphologic confirmation of infarction is rarely possible within six hours of the onset of symptoms.[2,3,6] The meaning of pathological findings observed days to weeks after infarction may be obscured by release of coronary spasm, antemortem recanalization of the thrombus, or post-mortem thrombolysis and thrombus retraction from the arterial wall.[3,6,7] The absence of physiologic diastole and the low flow state associated with the failing circulation could both contribute to the formation of a thrombus. Important differences in the methods used to examine the coronary arteries have generated conflicting data.[8-11] The variability in both the methods used and the populations studied in autopsy series is reflected in the reported incidence of thrombosis associated with transmural infarction; this rate has ranged from 21 per cent[2] to 93 per cent.[5]

The frequency of total coronary occlusion in patients hospitalized during the early hours after transmural myocardial infarction remains unknown. Our goal has been to define the prevalence of total coronary occlusion in this group.

METHODS

Patient Population

Between March 1971 and December 1976, we evaluated 322 patients by selective coronary arteriography and ventriculography within 24 hours of onset of symptoms of transmural myocardial infarction. Symptoms and signs included acute chest pain, persistent (more than one hour) ST-segment elevation that progressed to Q waves of at least 0.04 second by standard 12-lead electrocardiography, and elevations in cardiac enzyme (total creatine kinase activity). (The MB fraction of creatine kinase was not available to us until the end of 1973.) This population represents 322 of the 1210 patients (26.6 per cent) who were admitted with early transmural myocardial infarction during the study period. Twenty of the 322 patients were older than 65 years; the average age in this group was 53.6 years (range, 34 to 73 years). Two hundred fifty-eight (80.1

From the Department of Medicine, Sacred Heart and Deaconess Medical Centers, Spokane, Wash., and the Department of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Wash. (address reprint requests to Dr. DeWood at the Deaconess Medical Center, Spokane, WA 99204).

Supported by the Michael I. Hanneman Memorial Research Fund and by a gift from the Sacred Heart and Deaconess Research Foundations.

Presented in part at the American Federation for Clinical Research, Washington, D.C., May 7, 1979.

TEVA, une passion pour la

Cardiologie

Approche pratique des problèmes musculaires associés aux statines

GUIDE UNIQUE

MAINTENANT DISPONIBLE*

*** DEMANDEZ-LE À VOTRE DÉLÉGUÉ TEVA**

TEVA

BE/GEN/17/0078(2) – Teva Pharma Belgium – 04/2018

Rosuvastatine Teva® Comprimés péliculés			Prix Public		Ticket modérateur		Ticket modérateur intervention majorée	
5 mg	30	100	9,47 €	13,70€	1,70€	3,16€	1,02€	1,90€
10 mg	30	100	11,29€	24,04€	2,33€	6,67€	1,40€	3,97€
15 mg	30	100	11,13€	24,15€	2,28€	6,70€	1,37€	3,99€
20 mg	30	100	11,27€	24,38€	2,32€	6,76€	1,39€	4,02€
30 mg	30	100	11,27€	24,79€	2,32€	6,85€	1,39€	4,08€
40 mg	30	100	11,27€	25,19€	2,32€	6,95€	1,39€	4,14€

ROSUVASTATINE TEVA®

- **Gamme complète**
- **Comprimés sécables de 10, 20 et 40 mg**

TEVA, une passion pour la *Cardiologie*

DENOMINATION DU MEDICAMENT Rosuvastatine Teva 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg ou 40 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg ou 40 mg de rosuvastatine (sous forme de rosuvastatine calcique). Excipient(s) à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé de 5 mg contient 48 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé de 10 mg contient 95 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé de 15 mg contient 143 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé de 20 mg contient 190 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé de 30 mg contient 128 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé de 40 mg contient 171 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 **DONNEES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Traitement des hypercholestérolémies Adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans ou plus avec hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb) en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante. Hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipidémiants (notamment l'aphérèse des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés. Prévention des évènements cardiovasculaires Prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction des autres facteurs de risque. **Posologie et mode d'administration** Avant de débuter le traitement, le patient doit suivre un régime hypocholestérolémiant adapté qu'il devra continuer pendant toute la durée du traitement. La posologie sera adaptée selon l'objectif thérapeutique et la réponse du patient, en fonction des recommandations en vigueur. *Rosuvastatine Teva comprimés pelliculés* peuvent être administrés à tout moment de la journée, indépendamment des repas. Traitement des hypercholestérolémies La dose initiale recommandée est de 5 ou 10 mg une fois/jour par voie orale aussi bien chez les patients naïfs de statines que chez les patients précédemment traités par un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. Pour un patient donné, le choix de la dose initiale devra tenir compte du taux de LDL-C, du risque cardiovasculaire potentiel ainsi que du risque de survenue d'effets indésirables. Un ajustement de la posologie à la dose supérieure peut se faire après 4 semaines si besoin est (voir rubrique 5.1). Compte-tenu de l'augmentation du nombre d'effets indésirables observés à la dose de 40 mg par rapport aux doses plus faibles (voir rubrique 4.8), un titrage à 30 mg ou une dose maximale de 40 mg ne sera envisagée que chez des patients présentant une hypercholestérolémie sévère avec un risque cardiovasculaire élevé (en particulier ceux présentant une hypercholestérolémie familiale) n'ayant pas atteint l'objectif thérapeutique fixé à une dose de 20 mg/jour et qui feront l'objet d'un suivi régulier (voir rubrique 4.4). Il est recommandé que l'avis d'un spécialiste soit pris lors de l'initiation d'une dose 30 mg ou à 40 mg. Prévention des événements cardiovasculaires Dans l'étude de réduction du risque des événements cardiovasculaires, la dose utilisée était de 20 mg une fois par jour (voir rubrique 5.1). Population pédiatrique L'utilisation en pédiatrie doit être réservée aux spécialistes. Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans (stades < II-V sur l'échelle de Tanner) Chez les enfants et les adolescents ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose d'initiation habituelle est de 5 mg. - Chez les enfants âgés de 6 à 9 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose habituelle varie entre 5 et 10 mg une fois par jour par voie orale. La sécurité d'emploi et l'efficacité des doses supérieures à 10 mg n'ont pas été étudiées dans cette population. - Chez les enfants âgés de 10 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose habituelle varie entre 5 et 20 mg une fois par jour par voie orale. La sécurité d'emploi et l'efficacité des doses supérieures à 20 mg n'ont pas été étudiées dans cette population. Les ajustements posologiques doivent être réalisés en fonction de la réponse individuelle et de la tolérance au traitement de la population pédiatrique, en tenant compte des recommandations sur les traitements pédiatriques (voir rubrique 4.4). Les enfants et adolescents doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard avant l'initiation du traitement par rosuvastatine, le régime devant être poursuivi pendant la période de traitement. L'expérience chez les enfants présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote est limitée à un petit nombre d'enfants âgés de 8 à 17 ans. Les doses de 30 mg et de 40 mg ne conviennent pas pour la population pédiatrique. Enfants de moins de 6 ans La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'utilisation chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été étudiées. Pour cette raison, la rosuvastatine n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Utilisation chez le sujet âgé Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez les patients > 70 ans (voir rubrique 4.4). Aucun autre ajustement thérapeutique lié à l'âge n'est nécessaire. Posologie chez l'insuffisant rénal En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min). Les doses de 30 mg et de 40 mg sont également contre-indiquées chez les patients avec une insuffisance rénale modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère, tous les dosages de la rosuvastatine sont contre-indiqués (voir rubriques 4.3 et 5.2). Posologie chez l'insuffisant hépatique Chez les patients avec un score de Child-Pugh ≤ 7, aucune augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine n'a été observée. Chez les patients avec un score de Child-Pugh de 8 ou 9, une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée (voir rubrique 5.2). Chez ces patients une évaluation de la fonction rénale sera réalisée (voir rubrique 4.4). Chez les patients avec un score de Child-Pugh > 9, aucune donnée n'est disponible. La rosuvastatine est contre-indiquée chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3). Particularités ethniques Une augmentation de l'exposition systémique a été observée chez des sujets asiatiques (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez des patients ayant des origines asiatiques. Les doses de 30 mg et de 40 mg sont contre-indiquées chez ces patients. Polymorphismes génétiques Certains types spécifiques de polymorphismes génétiques peuvent induire une augmentation de l'exposition à la rosuvastatine (voir rubrique 5.2). Chez les patients connus pour présenter ces types spécifiques de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de rosuvastatine est recommandée. Posologie chez les patients présentant des facteurs prédisposant de myopathie La dose initiale recommandée est de 5 mg chez les patients présentant des facteurs prédisposant de myopathie (voir rubrique 4.4). Les doses de 30 mg et de 40 mg sont contre-indiquées chez ces patients (voir rubrique 4.3). Traitements concomitants La rosuvastatine est un substrat de divers transporteurs protéiques (par exemple OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (y compris de rhabdomyolyse) est augmenté lorsque la rosuvastatine est administrée de façon concomitante avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de rosuvastatine en raison de leurs interactions avec ces transporteurs protéiques (par exemple la ciclosporine et certains inhibiteurs de protéases, y compris des associations de ritonavir avec l'atazanavir, le lopinavir et/ou le tipranavir ; voir rubriques 4.4 et 4.5). Si possible, des alternatives thérapeutiques doivent être considérées et, si nécessaire, un arrêt temporaire du traitement par la rosuvastatine doit être envisagé. Dans les situations où la co-administration de ces médicaments avec la rosuvastatine est inévitable, le bénéfice et le risque du traitement associé et les ajustements posologiques de rosuvastatine doivent être attentivement pris en considération (voir rubrique 4.5). **Contre-indications** La rosuvastatine est contre-indiquée : - chez les patients présentant une hypersensibilité à la rosuvastatine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ; - chez les patients présentant une affection hépatique active y compris élévations inexpliquées et prolongées des transaminases sériques et toute augmentation des transaminases sériques au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ; - chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ; - chez les patients atteints de myopathie ; - chez les patients recevant de la ciclosporine de façon concomitante ; - au cours de la grossesse, de l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyens contraceptifs appropriés. Les doses de 30 mg et de 40 mg sont contre-indiquées chez les patients présentant des facteurs prédisposant de myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs incluent ; - insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min) ; - hypothyroïdie ;- antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires génétiques ; - antécédents personnels d'atteinte musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un fibrate ; - consommation excessive d'alcool ; - situations favorisant une élévation des taux plasmatiques de rosuvastatine ; - patients asiatiques ; - association aux fibrates. (Voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2). **Effets indésirables** Les effets indésirables observés avec la rosuvastatine sont généralement légers et transitoires. Dans les essais cliniques contrôlés, moins de 4 % des patients traités par rosuvastatine ont dû arrêter le traitement en raison d'effets indésirables. La liste ci-dessous présente les effets indésirables de la rosuvastatine, identifiés au cours des essais cliniques et après commercialisation. Les effets indésirables listés ci-dessous sont classés en fonction de leur fréquence et de leur classe de système d'organes. Les fréquences des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : fréquents (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquents (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rares (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rares (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et après commercialisation *Affections hématologiques et du système lymphatique : rare :* Thrombocytopénie *Affections du système immunitaire, rare :* Réactions d'hypersensibilité y compris angio-œdème *Affections endocriniennes : fréquent :* Diabète de type II[1] *Affections psychiatriques, fréquence indéterminée :* Dépression, *Affections du système nerveux, fréquent :* Céphalées Sensations vertigineuses, très rare : Polyneuropathie, perte de mémoire, fréquence indéterminée : Neuropathie périphérique, troubles du sommeil (y compris insomnies et cauchemars) *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :* fréquence indéterminée : Toux, dyspnée *Affections gastro-intestinales, fréquent :* Constipation, nausées, douleurs abdominales, rare : Pancréatite, fréquence indéterminée : Diarrhée *Affections hépatobiliaires : rare :* Augmentation des transaminases, très rare : Ictère, hépatite *Affections de la peau et du tissu sous-cutané : peu fréquent :* Prurit, rash, urticaire, fréquence indéterminée : Syndrome de Stevens-Johnson *Affections musculo-squelettiques et systémiques : fréquent :* Myalgie, rare : Myopathie (y compris myosite), rhabdomyolyse, très rare : Arthralgie, fréquence indéterminée : Myopathie nécrosante à médiation auto-immune, tendinopathies, quelques fois compliquées par une rupture du tendon. *Affections du rein et des voies urinaires : très rare :* Hématurie *Affections des organes de reproduction et du sein : très rare :* Gynécomastie *Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fréquent :* Asthénie, fréquence indéterminée : Œdème [1]La fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risques (glycémie à jeun ≥ 5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, antécédents hypertension artérielle). Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'incidence des événements indésirables semble être dose-dépendante. Effets rénaux : une protéinurie, détectée par bandelette urinaire et principalement d'origine tubulaire, a été observée chez des patients traités par rosuvastatine. Les modifications des protéines urinaires d'absence ou traces à ++ ou plus ont été observées chez moins de 1 % des patients traités par 10 mg et 20 mg, et chez approximativement 3 % des patients traités par 40 mg. Une augmentation mineure des modifications d'absence ou traces à + a été observée avec la dose de 20 mg. Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément alors que le traitement est poursuivi. La revue des données issues des essais cliniques et de l'expérience depuis la mise sur le marché n'a pas identifié de lien de causalité entre la protéinurie et une affection rénale aiguë ou évolutive. Une hématurie a été observée chez des patients traités par rosuvastatine et les données des essais cliniques montrent que le taux de survenue est faible. Effets musculaires : des effets musculaires tels des myalgies, des myopathies (y compris myosites) et rarement des rhabdomyolyses avec ou sans insuffisance rénale aiguë ont été observés chez des patients traités par rosuvastatine, à toutes les doses et en particulier aux doses > 20 mg. Une augmentation dose-dépendante des CPK a été observée chez des patients prenant de la rosuvastatine ; la majorité des cas étaient bénins, asymptomatiques et transitoires. Si les taux de CPK sont élevés (supérieurs à 5 fois la normale), le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.4). Effets hépatiques : comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, une augmentation dose-dépendante des transaminases a été rapportée chez un faible nombre de patients traités par rosuvastatine. La majorité des cas rapportés était bénins, asymptomatiques et transitoires. Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec quelques statines : - troubles sexuels ; - des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4). Le taux de notification de rhabdomyolyses, d'évènements rénaux sérieux et d'évènements hépatiques sérieux (consistant principalement à une augmentation des transaminases hépatiques) depuis la mise sur le marché est plus élevé à la dose de 40 mg. Population pédiatrique : Des élévations de la créatine kinase > 10 fois la LSN (limite supérieure de la normale) ainsi que des symptômes musculaires après une activité physique augmentée ont été observés plus fréquemment dans une étude clinique de 52 semaines chez des enfants et des adolescents comparativement à des adultes (voir rubrique 4.4). Pour les autres aspects, le profil de tolérance de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et adolescents comparativement à celui des adultes. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Teva Pharma Belgium S.A. Laarstraat 16 B-2610 Wilrijk **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** 5 mg (plaquette OPA/Al/PVC/Aluminium): BE464835 5 mg (plaquette PVC/PVDC/Aluminium): BE464844 5 mg (flacon): BE464826 10 mg (plaquette OPA/Al/PVC/Aluminium): BE464862 10 mg (plaquette PVC/PVDC/Aluminium): BE464871 10 mg (flacon): BE464853 15 mg (plaquettes en OPA/Al/PVC-Aluminium): BE488835 15 mg (plaquettes en PVC/PVDC-Aluminium): BE508915 15 mg (flacon): BE488844 20 mg (plaquette OPA/Al/PVC/Aluminium): BE464897 20 mg (plaquette PVC/PVDC/Aluminium): BE464906 20 mg (flacon): BE464880 30 mg (plaquettes en OPA/Al/PVC-Aluminium): BE488853 30 mg (plaquettes en PVC/PVDC-Aluminium): BE508924 30 mg (flacon): BE488862 40 mg (plaquette OPA/Al/PVC/Aluminium): BE464924 40 mg (plaquette PVC/PVDC/Aluminium): BE464933 40 mg (flacon): BE464915 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 15 mg, 30 mg : Date d'approbation du RCP : 04/2017. 5 mg, 10 mg, 20 mg ou 40 mg : Date de dernière mise à jour du RCP : 10/2017.

BE/GEN/17/0078(2) – Teva Pharma Belgium – 04/2018

ARTICLE MÉDICAL

ECHOS DE L'AHA 2018

DR JEAN-CLAUDE LEMAIRE ET DR ERIC TISON

Les sessions scientifiques annuelles de l'American Heart Association se sont tenues à Chicago du 10 au 12 novembre 2018.
Comme à l'accoutumée les grandes études les plus récentes et/ou leur actualisation ont fait l'objet de présentations dans le cadre de sessions Late Breaking dans lesquelles nous avons sélectionné à votre intention les éléments les plus susceptibles d'influencer directement ou indirectement votre pratique.
Bonne lecture

OMEGA-3 ET SANTÉ CARDIOVASCULAIRE, DEUX NOUVELLES PAGES CONTRADICTOIRES DE LA SAGA

Les résultats des études VITAL et REDUCE-IT présentées successivement lors de la même session de late breaking trials aboutissent à des résultats a priori difficilement conciliables. Essayons de faire le point.

VITAL est une vaste étude dont l'objectif était d'évaluer sur une même population les effets de suppléments de vitamine D et de suppléments d'acides gras oméga-3 sur l'incidence d'événements cardiovasculaires (somme des infarctus, AVC et décès cardio-vasculaires) et sur l'incidence de cancers invasifs, performance rendue possible par un plan de randomisation en carré latin.

Cette étude a concerné 25871 sujets sains (hommes de plus de 50 ans et femmes de plus de 55 ans) qui ont reçu de la vitamine D3 (2000 UI/j) ou le placebo correspondant et des acides gras oméga-3 (1g/j) ou le placebo correspondant. Les oméga-3 administrés consistaient en un mélange d'acide eicosapentaénoïque (EPA) et d'acide docosahexaénoïque (DHA). Le suivi moyen des sujets enrôlés a été de 5.3 ans.

Les résultats indiquent que la vitamine D n'a d'impact ni sur l'incidence des évènements cardio-vasculaires ni sur l'incidence des cancers invasifs. Un seul signal intéressant mais à vérifier dans le cadre d'une étude ad hoc, une suggestion de diminution de la mortalité spécifique par cancer qui serait de l'ordre de 25%.

Résultat tout aussi négatif pour les acides gras oméga-3 tant sur le plan de l'incidence des cancers invasifs (neutralité complète, aucun signal favorable ou délétère) que sur le plan cardiovasculaire avec 386 événements chez les sujets recevant les acides gras oméga-3 versus 419 chez les sujets recevant le placebo, une diminution de l'ordre de 8% qui n'est pas significative sur le plan statistique et qui est à mettre sur le compte d'une moindre survenue d'infarctus, ni les AVC ni les décès cardiovasculaires n'étant influencés significativement.

La moindre survenue d'infarctus, 145 cas chez les sujets recevant les acides gras oméga-3 versus 200 chez les sujets recevant le placebo, explique la positivité d'analyses secondaires indiquant que chez les sujets recevant les acides gras oméga-3 il y a eu moins d'angioplasties et moins de décès coronariens ou directement liés à l'infarctus, autant de résultats assortis de valeurs significatives de p, mais qui ne sont tout au plus à considérer que comme des hypothèses de travail pour de futures études. Même attitude vis-à-vis des analyses de sous-groupes qui font apparaître quelques interactions significatives, avec par exemple un plus grand bénéfice chez les sujets mangeant moins de poisson, chez ceux ayant plusieurs facteurs de risque et chez les afro-américains. Au total donc une étude globalement négative sur ses critères d'évaluation principaux et donc certainement pas, en l'état des connaissances, un encouragement à utiliser les suppléments évalués pour tenter de réduire le risque cardio-vasculaire et/ou le risque de cancers.

LA MESSE EST-ELLE DITE ?

Et bien non en tout cas pas pour ce qui concerne la prévention des événements cardiovasculaires car l'étude **REDUCE IT** remet en selle l'EPA utilisé seul et à fortes doses, avec des résultats que l'on peut qualifier de convaincants.

A la différence de VITAL qui concernait des sujets sains, REDUCE IT a inclus au total 8.179 sujets répartis en une cohorte de prévention secondaire (sujets de 45 ans ou plus avec atteinte coronaire, carotidienne, cérébro-vasculaire ou artérielle périphérique documentée) et une cohorte de prévention primaire (sujets de 50 ans et plus avec diabète + au moins un autre facteur de risque). Dans les deux cohortes, les sujets devaient avoir des triglycérides à jeun compris entre 1.5 et 5 g/l et un cholestérol LDL compris entre 0.4 et 1 g/j sous traitement stable par statine ± ezetimibe depuis plus de 4 semaines.
Selon la randomisation, ces sujets ont reçu de l'EPA à la dose de 4g/j ou le placebo correspondant. Le critère principal d'évaluation était la somme des décès cardio-vasculaires, infarctus, AVC, revascularisations coronaires et angors instables.

Lors de l'entrée dans l'étude, l'âge moyen des sujets est de 64 ans, 70 % sont en prévention secondaire, il y a 58 % de diabétiques et en moyenne les triglycérides sont à 2.16 g/l et le cholestérol-LDL à 74 mg/dl.
Sous EPA on note une baisse de tous les paramètres lipidiques, une baisse de la CRP haute sensibilité de 40 % et un taux sanguin d'EPA augmenté de 358 %.
Dans le cadre d'un suivi médian de 4,9 ans, il est documenté une incidence du critère principal de 28,3% dans le bras placebo versus 23.0 % dans le bras EPA, HR 0,75 (IC 95% 0,68-0,83), p 0, 00000001 avec un nombre de sujets à traiter pour éviter un événement (NTT) de 21.
Les résultats sont tout aussi convaincants sur le critère secondaire principal regroupant les événements cardiovasculaires majeurs (décès cardio-vasculaires, infarctus et AVC), soit respectivement 20,0% versus 16,2% ; HR 0,74 (0,65-0,83) ; 0.0000006 et NNT 28. Cette réduction globale est la résultante de réductions significatives de 20% des décès cardiovasculaires, de 31% des infarctus, de 32% des angors instables et de 28% des AVC.
Les résultats concernent à la fois les sujets en prévention primaire et secondaire ainsi que tous les sous-groupes testés. Ils sont d'autant plus remarquables qu'ils s'inscrivent dans le cadre d'une tolérance globale placebo-like y compris pour le risque de saignements, le seul signal notable étant un léger surcroît significatif de risque de fibrillation auriculaire (5,3% versus 3,9%).

POUR EN SAVOIR PLUS

Se référer aux articles et aux éditoriaux d'accompagnement qui sont en accès libre et gratuit sur le site du New England Journal of Medicine.

PRÉVENTION PRIMAIRE DU SUJET ÂGÉ, LA PISTE DE LA MONOTHÉRAPIE PAR ÉZÉTIMIBE

L'étude prospective multicentrique EWTOPIA75 a concerné 3.796 sujets japonais de 75 ans et plus, sans antécédent coronaire, mais considérés comme à haut risque en raison de la présence concomitante d'un taux de cholestérol- LDL ≥ 140 mg/dl et d'au moins un facteur de risque cardiovasculaire sur les 7 retenus pour inclusion dans l'étude (diabète, hypertension, tabagisme, cholestérol-HDL-bas, hypertriglycéridémie, antécédent d'AVC, artérite périphérique).

Selon une randomisation 1:1, les sujets (âge moyen 80,7 ans) ont été alloués à un bras conseils diététiques seuls (n=1.898) ou à un bras conseils diététiques et prise journalière de 10 mg d'ézétimibe (n=1898). Le critère d'évaluation principal était la survenue d'un premier événement du critère composite incluant les principaux évènements cardiovasculaires liés à l'atteinte coronaire (mort subite cardiaque, infarctus et AVC mortels ou non, revascularisation coronaire). L'essai a été mené en non-aveugle et sans placebo dans le groupe contrôle, l'évaluation/adjudication se faisant par un comité ne sachant pas dans quel bras se trouvait le patient présentant l'événement (design PROBE pour Prospective Randomized Open Blinded Endpoint).

Preuve de l'effet hypolipémiant de l'ézétimibe, il a été rapporté une diminution significative du cholestérol-LDL

chez les sujets du bras ézétimibe, le taux initial de 161 mg/dl passant à 126mg/dl à 1 an et 120 mg/dl à 5 ans. Les valeurs correspondantes observées dans le bras contrôle étaient de 162 mg/dl au départ, 144 mg/dl à 1 an et 131 mg/dl à 5 ans. A noter également une baisse significative du cholestérol non-HDL (passant de 188 mg/dl au départ à 145 mg/dl dans le bras ézétimibe et 157 mg/dl dans le bras contrôle), tandis que le cholestérol-HDL et les triglycérides n'étaient pas significativement affectés.

Dans le cadre d'un suivi de 3 ans, ces modifications du profil lipidique vont de pair avec une réduction significative de 34% de l'ensemble des événements d'intérêt (p=0,002) et même de 40% lorsque ne sont pris en compte que les événements strictement cardiaques mortels ou non (p=0,04). Cette étude est intéressante en ce qu'elle renforce l'idée que traiter des patients très âgés peut s'avérer bénéfique. Il faut cependant noter d'une part que ni les AVC ni la mortalité globale n'ont été significativement réduits dans le bras ézétimibe, d'autre part le discutant a souligné que si la baisse des lipides correspondait aux attentes, la prévention des événements cardiovasculaires était beaucoup plus importante que ce que la baisse modeste du cholesterol-LDL et les modèles classiques adultes permettaient d'espérer.

Alors fait du hasard, conséquence du design PROBE, rôle de l'ethnicité, impact différent selon l'âge ? Telles sont quelques-unes des questions auxquelles il faudra répondre.

DIABÉTIQUES DE TYPE 2 À RISQUE CARDIOVASCULAIRE ÉLEVÉ, UNE TRÈS BONNE NOUVELLE

L'étude DECLARE TIMI 58 a concerné 17.160 diabétiques de type 2 (âge moyen 64 ans, 37 % de femmes, ancienneté moyenne du diabète 11 ans, HbA1c moyenne 8, 3 %) dont 6.974 avec antécédents d'événements cardiovasculaires (prévention secondaire) et 10.186 sans de tels antécédents, mais considérés comme à haut risque en raison d'un âge de 55 ans et plus pour les hommes (60 ans et plus pour les femmes) et la présence d'au moins un autre facteur de risque (prévention primaire).

L'objectif principal de cette étude était de prouver la sécurité cardiovasculaire de la dapagliflozine, un inhibiteur du cotransporteur sodium glucose de type 2. Objectif atteint puisque dans le cadre d'un suivi médian de 4,2 ans, cette étude démontre la non-infériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo en termes de survenue d'événements cardiovasculaires (décès cardio-vasculaires, infarctus et AVC non mortels), respectivement 22,6% versus 24,2% (HR 0,93 ; p=0,001).
Elle montre par ailleurs que sur un deuxième critère préspécifié (somme des décès cardio-vasculaires et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque) la dapagliflozine l'emporte sur le placebo, la survenue des événements constitutifs de ce critère étant significativement moindre respectivement 12,2% versus 14,7% ; HR 0,83 ; p=0,005, un résultat qui est essentiellement à mettre sur le compte d'une diminution de 27% des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (6,2% versus 8,5% ; HR 0,73).
A noter que les résultats vont dans le même sens pour tous les sous-groupes, il n'y a en particulier pas d'hétérogénéité entre prévention primaire et prévention secondaire, ni selon des antécédents ou non d'insuffisance cardiaque.

TOUJOURS À PROPOS D'INSUFFISANCE CARDIAQUE, PIONEER-HF

L'étude PIONEER-HF a concerné 881 sujets adultes insuffisants cardiaques hospitalisés pour décompensation aiguë ayant une fraction d'éjection abaissée et des taux élevés NT-proBNP qui, selon une randomisation 1:1, ont été alloués à un bras sacubitril/valsartan ou à un bras énalapril.

Le critère principal d'évaluation de cette étude était la modification moyenne à 4 et à 8 semaines du taux initial de NT-proBNP. Sur le plan sécurité d'emploi l'accent a été mis sur l'angioedème, l'hyperkaliémie, l'hypotension symptomatique et la fonction rénale.
En fonction du niveau de la systolique (100 à 120 mm Hg ou > 120 mm Hg) les doses initiales étaient respectivement de 24/26 ou 49/51 mg x 2/j pour le sacubitril/valsartan et de 2,5 ou 5 mg x2/j pour l'énalapril et l'objectif était de parvenir à des doses bi-journalières de 97/103 mg et 10 mg au cours des 8 semaines de l'étude.

Il a été constaté une réduction moyenne du taux initial de NT-proBNP de 46,7% chez les 440 patients du bras sacubitril/valsartan versus 25,3% chez les 441 patients du bras énalapril, HR 0,71 ; p<0,001 et il est à noter que la supériorité du sacubitril/valsartan sur ce critère était déjà présente après la première semaine de traitement. A inscrire aussi au palmarès du sacubitril/valsartan une réduction plus importante de la troponine et bien que l'essai n'ait pas la puissance requise pour apprécier pleinement les effets sur les événements cliniques, une diminution significative des réhospitalisations pour insuffisance cardiaque dans le cadre du suivi. Le tout documenté dans un contexte de survenue identique d'événements indésirables tels que détérioration de la fonction rénale, hyperkaliémie, hypotension.

Pour tous les détails se référer à l'article mis en ligne par The New England Journal of Medicine conjointement à la présentation.

TICAB, VICTOIRE DE L'ASPIRINE PAR ABANDON DU CHALLENGER

L'étude randomisée TiCAB devait comparer ticagrelor 90 mg x 2/j et aspirine 100 mg/j en double aveugle sur environ 4.000 patients ayant une indication de pontage coronaire en raison d'une atteinte des trois vaisseaux (92% des cas) ou du tronc commun gauche ou de deux vaisseaux avec altération de la fonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection < 50%).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la somme des décès cardio-vasculaires, infarctus, AVC et revascularisations à 12 mois.
Le recrutement a été stoppé après inclusion de 1893 patients soit environ 50% de la population initialement prévue sur avis du comité de surveillance en raison du retrait du sponsor principal.
Les résultats présentés concernent donc 931 patients sous ticagrelor et 928 sous aspirine et il n'y a pas de différence significative entre les deux traitements que ce soit sur le taux de survenue de l'ensemble des événements du critère principal (ticagrelor 9,7% versus aspirine 8,2% ; HR 1,19 ; p 0,27) ou sur chacun des événements pris isolément. Il y a même numériquement dans le bras ticagrelor des taux plus élevés d'AVC (3,2% versus 2,6%) et de revascularisations (5,0% versus 3,9%).
Sur le plan sécurité d'emploi pas de différence significative sur les saignements majeurs, mais ici encore une fréquence plus élevée dans le bras ticagrelor (3,7% versus 3,2%).

Au total et dans le cadre d'une étude interrompue prématurément, aucun indice même non significatif d'une quelconque supériorité du ticagrelor sur l'aspirine dans la population testée. Dont acte. ||

ARTICLE MÉDICAL

FAME 2 ET ORBITA : LE DIABLE SE CACHE TOUJOURS DANS LES « DÉTAILS »

PANAGIOTIS XAPLANTERIS, BERNARD DE BRUYNE
CHU Saint-Pierre, Bruxelles et Hartcentrum Aalst, Onze-Lieve-Vrouw Ziekenhuis, Alost

Le rôle de l'intervention coronarienne percutanée (ICP) dans le traitement de patients avec syndrome coronarien aigu est solidement établi du fait qu'elle procure un bénéfice en termes de survie.[1,2] Néanmoins, un nombre considérable d'ICP à travers le monde ne sont pas réalisées dans un contexte d'urgence, mais pour des patients coronariens stables. D'après les données du registre CathPCI, 29,6 % des ICP exécutées aux États-Unis concernaient des patients atteints d'un angor stable, présentant des symptômes atypiques ou étant asymptomatiques.[3] L'efficacité de la procédure dans un tel contexte non aigu a été évaluée dans un certain nombre d'essais contrôlés randomisés, de registres et de méta-analyses, aboutissant à des résultats contradictoires.[4,5] Un point-clé dans l'interprétation de ces résultats est que la décision de procéder à l'ICP reposait sur une évaluation visuelle (anatomique) des lésions, et donc sans tenir compte de leur impact physiologique. Qui plus est, jusqu'à récemment, aucun essai contrôlé randomisé utilisant une fausse procédure en tant que bras témoin, à comparer avec un bras ICP, n'avait été mené, en grande partie pour des raisons d'éthique.

L'étude Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2 (FAME 2) a comparé les résultats d'une ICP associée à un traitement médicamenteux avec ceux du traitement médicamenteux seul chez des patients atteints d'une maladie coronarienne stable qui avaient des sténoses fonctionnellement significatives. Toutes les lésions significatives à l'angiographie ont été évaluées par mesure de la réserve coronaire (fractional flow reserve, FFR). Seuls les patients qui avaient au moins une lésion à FFR ≤ 0,80 ont ensuite été randomisés soit pour subir une ICP avec stent à élution médicamenteuse (SEM) de deuxième génération et recevoir un traitement médicamenteux, soit pour recevoir un traitement médicamenteux seul. Le critère d'évaluation principal était un composite associant mortalité, infarctus du myocarde ou hospitalisation non planifiée entraînant une revascularisation en urgence. Les patients ont été suivis pendant 5 ans, leur statut angoreux étant évalué à chaque échéance.

La procédure de recrutement a été interrompue prématurément en raison d'une différence significative au niveau du critère d'évaluation principal, en faveur du groupe ICP. Sur les 1220 patients inclus, 888 avaient au moins une sténose fonctionnellement significative (FFR ≤ 0,80) et ont été randomisés soit vers le groupe ICP+traitement médicamenteux (n=447), soit vers le groupe traitement médicamenteux seul (n=441). Les résultats à 1, 2 et 3 ans ont été rapportés précédemment et indiquent un effet bénéfique de l'ICP pour le critère d'évaluation principal (imputable à une réduction significative du nombre de revascularisations en urgence), un taux de mortalité numériquement inférieur et une réduction significative des cas d'angor moyennant un coût comparable au traitement médicamenteux seul.[6-8]

Les résultats finaux, à 5 ans, de l'étude confirment et corroborent l'efficacité à long terme d'une stratégie ICP guidée par la mesure FFR pour les patients coronariens stables.[9] Les patients traités par ICP avaient un taux d'événements significativement moindre pour le critère d'évaluation principal par rapport aux patients mis sous traitement médicamenteux seul (13,9 % vs 27,0 % ; HR : 0,46 ; IC à 95 % : 0,34-0,63) ; leur taux d'événements était comparable aux patients sans lésion fonctionnellement significative (13,9 % vs 15,7 % ; HR : 0,88 ; IC à 95 % : 0,55-1,39). Alors que la revascularisation en urgence demeurait le principal moteur du moindre taux d'événements dans le groupe ICP, un signal fort vers un moindre taux d'infarctus du myocarde s'est également dégagé (8,1 % vs 12,0 % ; HR : 0,66 ; IC à 95 % : 0,43-1,00). Après 5 ans, 51 % des patients randomisés vers le traitement médicamenteux seul ont fini par subir une revascularisation justifiée sur le plan médical. Ce taux élevé de permutations explique en grande partie pourquoi, à 5 ans, le soulagement de l'angor était comparable entre les deux groupes. Sans oublier que les patients symptomatiques sous traitement médicamenteux seul permutaient plus souvent vers l'ICP, susceptible de les protéger contre le décès ou l'IM. Une récente méta-analyse sur les données individuelles des patients indique que l'ICP guidée par la mesure FFR réduit le critère composite associant décès d'origine cardiaque et IM par rapport au traitement médicamenteux.[10]

Les résultats à 5 ans de l'étude FAME 2 confirment le rôle de la mesure FFR dans la sélection des patients qui bénéficieront de l'ICP. Seuls les patients ayant des lésions fonctionnellement significatives tirent des bénéfices à long terme après stenting en termes de soulagement de l'angor et revascularisation en urgence. Plus important, et en dépit du taux élevé de permutations ayant pu diluer les résultats, il existe à présent des preuves qu'une stratégie d'ICP guidée par la mesure FFR a un effet bénéfique sur un critère « facilement quantifiable » tel que l'infarctus du myocarde.

L'étude Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina (ORBITA) a comparé l'amélioration fonctionnelle (durée de l'effort à l'épreuve d'effort sur tapis roulant) de patients avec sténose monovasculaire traités par ICP par rapport à des patients soumis à une procédure placebo.[11] Il s'agissait de la première étude évaluant l'efficacité de l'ICP en utilisant une fausse procédure. Après une phase de rodage de 6 semaines, durant laquelle le traitement médicamenteux antiangoreux était optimisé, les patients ont subi une épreuve d'effort cardiorespiratoire, une échographie à la dobutamine et une évaluation de l'angor au moyen de questionnaires. Ensuite, ils ont été randomisés selon un rapport 1:1 soit vers le bras ICP, soit vers le bras placebo. Les lésions coronaires ont fait l'objet d'une évaluation fonctionnelle par mesure FFR ou iFR. Patients et médecins étaient mis à l'insu jusqu'à la randomisation, et les patients étaient réévalués au moyen des épreuves d'effort / questionnaires 6 semaines plus tard. Le critère d'évaluation principal était la différence entre les groupes en ce qui concerne la durée de l'effort.

230 patients ont été inclus et 200 d'entre eux ont été randomisés soit vers l'ICP, soit vers la procédure placebo. Il n'y a pas eu de différence significative au niveau du critère d'évaluation principal de l'intervalle de durée entre les groupes (ICP moins placebo : 16,6 s, p=0,2). L'analyse du critère d'évaluation secondaire n'a pas montré de différence significative entre les groupes pour ce qui est de l'évolution de la durée jusqu'à sous-décalage du segment ST de 1 mm ou l'évolution de la consommation maximale d'oxygène. En ce qui concerne l'angor, il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes au niveau de la proportion de patients ayant connu des améliorations d'une classe, ou deux classes ou plus, entre l'inclusion et la pré-randomisation (p=0,916) et entre la pré-randomisation et le suivi (p=0,633). L'évolution du score de Duke n'a pas davantage connu de différence significative entre les groupes (p=0,104). Cependant, l'indice de score de cinétique pariétale au maximum de l'effort à l'échocardiographie d'effort à la dobutamine s'est amélioré davantage dans le groupe ICP que dans le groupe placebo (p<0,0001). Dans une analyse ultérieure, les auteurs ont rapporté quasiment l'inverse, à savoir l'association des indices de physiologie invasive pré-randomisation (FFR et iFR) avec les évolutions des scores à l'échocardiographie d'effort.[12] L'ICP a davantage amélioré le score à l'échocardiographie d'effort que le placebo (1,07 segment ; p<0,00001). L'effet contrôlé contre placebo de l'ICP sur le score à l'échocardiographie d'effort a progressivement augmenté au fil du déclin de la FFR ($p_{interaction}$<0,00001) et de l'iFR ($p_{interaction}$<0,00001). Toutefois, l'effet estimé de l'ICP sur la durée totale de l'effort, ajusté entre les bras avant la randomisation, était de 20,7 s (p=0,100) sans interaction de la FFR ($p_{interaction}$=0,318) ni de l'iFR ($p_{interaction}$=0,523). L'ICP n'a pas amélioré la fréquence des crises d'angor significativement plus que le placebo (p=0,072), sans signe détectable d'interaction de la FFR ($p_{interaction}$=0,849) ou de l'iFR ($p_{interaction}$=0,783). En dépit de cela, l'ICP a résulté en un plus grand nombre de rapports de patients de disparition de l'angor que le placebo (49,5 % vs 31,5 % ; p=0,006), mais ni la FFR ($p_{interaction}$=0,693) ni l'iFR ($p_{interaction}$=0,761) ne modifiait cet effet.

Les études sont souvent présentées comme aboutissant à des résultats contradictoires, bien que l'analyse plus récente des auteurs de l'étude ORBITA indique clairement que, lorsque les patients ont des lésions physiologiquement significatives, l'ICP produit un bénéfice. Voilà qui souligne la différence majeure entre les deux études, en l'occurrence l'absence d'ischémie chez près d'un tiers des patients inclus dans l'étude ORBITA. Or, ces patients ne peuvent attendre aucun bénéfice de l'ICP. Dès lors, il n'est pas surprenant que les investigateurs n'aient pas relevé de différence au niveau de la durée de l'effort entre les deux groupes randomisés.

En plus de cette limitation fondamentale de l'étude ORBITA, il convient de citer plusieurs autres différences entre FAME 2 et ORBITA afin de bien comprendre que les études ne peuvent pas être comparées.

Premièrement, ORBITA a uniquement inclus des patients sélectionnés, relativement à faible risque, atteints d'une maladie monovasculaire tandis que plus de 40 % des patients inclus dans l'étude FAME 2 avaient une maladie bivasculaire ou trivasculaire.

Deuxièmement, la population étudiée était plus de 6 fois plus nombreuse dans FAME 2, avec 1220 patients inclus, que dans ORBITA (200 patients). La taille de l'échantillon d'une étude est intrinsèquement liée à sa puissance, c.-à-d. à sa capacité à détecter des différences entre les bras de l'étude, ce qui est à son tour lié aux questions statistiques de savoir comment les différences entre les groupes de l'étude seront analysées. Suivant le plan de l'étude ORBITA, les évolutions de la durée de l'effort depuis l'inclusion ont été comparées entre les deux groupes de l'étude, une approche qui a été critiquée puisqu'elle ne tient pas compte du phénomène de retour à la moyenne.[13] En effet, la durée de l'effort avant la randomisation était 38 s plus élevée dans le groupe ICP que dans le groupe placebo, ce qui a favorisé un résultat nul.

Troisièmement, il existe une différence excédant un facteur 40 en ce qui concerne la durée du suivi et les critères d'évaluation sont sensiblement différents. Si ORBITA se concentrait sur l'allongement de la durée de l'effort à 6 semaines, un critère d'évaluation de substitution plutôt subjectif, FAME 2 a appliqué des critères d'évaluation objectifs, basés sur les données individuelles des patients, évalués à 5 ans.

Enfin, la révélation faite par les auteurs que, peu de temps après la clôture de l'étude ORBITA, 85 % des patients qui avaient été randomisés vers une procédure placebo ont finalement subi une ICP – sur des sténoses physiologiquement non significatives pour plusieurs d'entre eux – jette encore un peu plus le discrédit sur les conclusions initiales d'ORBITA.

En conclusion, ORBITA a été présentée un peu trop vite comme étant « le dernier clou du cercueil de l'ICP ». À vrai dire, une analyse plus récente – présentée par les auteurs – confirme la solide conclusion à long terme de FAME 2, en l'occurrence que (1) les patients (ou lésions) FFR-négatifs s'en sortent bien sous traitement médicamenteux, tandis que (2) les patients (ou lésions) FFR-positifs bénéficient d'une ICP incluant la pose de stents à élution médicamenteuse de deuxième ou de troisième génération. Les deux études confirment la nature insaisissable des symptômes angoreux et leur fréquente dissociation de l'ischémie, ainsi que la nécessité d'une mesure objective de la coronaropathie. ||

REFERENCES

1. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2018;39:119-77.
2. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37:267-315.
3. Dehmer GJ, Weaver D, Roe MT, et al. A contemporary view of diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention in the United States: a report from the CathPCI Registry of the National Cardiovascular Data Registry, 2010 through June 2011. J Am Coll Cardiol 2012;60:2017-31.
4. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007;356:1503-16.
5. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. BMJ 2014;348:g3859.
6. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. N Engl J Med 2012;367:991-1001.

7. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. N Engl J Med 2014;371:1208-17.

8. Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, et al. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Three-Year Follow-Up of the FAME 2 Trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). Circulation 2018;137:480-7.

9. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. N Engl J Med 2018.

10. Zimmermann FM, et al. Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention Versus Medical Therapy to Reduce Cardiac Death and Myocardial Infarction. European Heart Journal (accepted for publication) 2018.

11. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2018;391:31-40.

12. Al-Lamee R, Howard JP, Shun-Shin MJ, et al. Fractional Flow Reserve and Instantaneous Wave-Free Ratio as Predictors of the Placebo-Controlled Response to Percutaneous Coronary Intervention in Stable Single-Vessel Coronary Artery Disease. Circulation 2018;138:1780-92.

13. Pocock SJ. Percutaneous coronary intervention for stable angina in ORBITA. Lancet 2018;392:26-7.

COEUR & ARTERES
Journal de la Ligue Cardiologique Belge

Président :
Prof. Alain De Wever

Directeur Général :
Dr Freddy Van de Casseye

Administrateur Délégué :
Dr Luc Missault

Comité scientifique :
Dr. Luc Missault (AZ Sint-Jan Brugge), Président
Dr M. de Pauw / Prof. E. Rietzschel (UGent)
Prof. L. Piérard (ULg)
Prof. J.L. Vandenbossche (ULB)
Dr T. Vanassche (KUL)
Prof. D. Schoors (VUB)
Dr G. Van Camp (OLV Aalst)
Prof. P. Chenu (UCL)
Dr Patrick Lovens / Dr J. Vanderstraeten (SSMG)
Dr. Jos De Smedt (Domus Medica)
Prof. Bharati Shivalkar (UA)

Comité de rédaction :
Dr Jean-Claude Lemaire
Dr Luc Missault
Prof. Em. Christian Brohet
Prof. Em. Pierre Block
Prof. Em. Denis Clément
Prof. Bernard Cosyns
Dr Freddy Van de Casseye
Prof. JL Vandenbossche
Cécile Gasparri

Editeur responsable :
Dr Freddy Van de Casseye
Rue des Champs Elysées, 63
1050 Bruxelles

Abonnement Annuel : 15€
BE25 001-2637824-82

Dons (déductibles fiscalement à partir de 40€)
BE77 001-0249547-42

Dit tijdschrift verschijnt eveneensin het Nederlands («Hart & Slagaders»)

La Ligue Cardiologique Belge n'engage aucune responsabilité quant aux publicités.

LIGUE CARDIOLOGIQUE BELGE
Rue des Champs Elysées, 63
1050 Bruxelles
Tél. : 02/649 85 37
Fax : 02/649 28 28
info@liguecardioliga.be
www.liguecardiologique.be

Tous droits de reproduction réservés