

Nouvelles tendances en cardiologie

La Nouvelle-Orléans

Emmanuèle Garnier



Le 56^e congrès de l'American College of Cardiology s'est déroulé du 24 au 27 mars dernier. Il a révélé les nouvelles tendances en cardiologie et dévoilé des percées. Plus de 15 000 médecins et autres professionnels de la santé y ont participé. Le secteur de La Nouvelle-Orléans où il se déroulait, c'est-à-dire le centre des affaires et le quartier français, n'avait pas vraiment été touché par les ouragans Katrina et Rita.

Nouveau type de traitement la perfusion de HDL



D^r Steven Nissen

Nous avons donc besoin de quelque chose de nouveau », a affirmé le D^r Steven Nissen, l'un des importants chercheurs présents au congrès de l'American College of Cardiology (ACC).

La percée attendue pourrait, entre autres, prendre la forme d'une perfusion de particules HDL. Une équipe québécoise, dirigée par le D^r Jean-Claude Tardif, directeur du Centre de recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal, a tenté l'expérience avec un certain

succès. Les chercheurs ont injecté des particules HDL par perfusion à quelque 180 sujets souffrant d'un syndrome coronarien. Après quatre traitements, la plaque d'athérome a fondu de 3,4 % ($P < 0,001$).

« Ce sont des particules HDL naissantes que l'on perfuse, c'est-à-dire des particules vides qui sont prêtes à accumuler du cholestérol », explique le D^r Tardif. Chimiquement et biologiquement, ces molécules ressemblent aux HDL qui sont présentes naturellement dans l'organisme. « Elles sont constituées d'une apolipoprotéine A-1 isolée du plasma humain et d'une phosphatidylcholine de fèves soya », a indiqué le chercheur dans sa conférence présentée cours d'une des séances du congrès réservées aux primeurs (*late breaking trial*).

Les risques de contamination virale du produit ? Le fabricant, CSL, les élimine par la sélection des donneurs de plasma et grâce à plusieurs étapes d'élimination et d'inactivation des virus au cours de la



D^r Jean-Claude Tardif

préparation du produit, a précisé le chercheur.

Une autre équipe avait déjà réussi, dans un petit essai clinique, à faire régresser la plaque d'athérome par des perfusions de HDL. Les particules qu'ils avaient utilisées ressemblaient à celles d'habitants de régions rurales d'Italie présentant un très faible taux d'HDL¹. L'étude, cependant, ne comportait qu'une cinquantaine de sujets et présentait certaines faiblesses.

Réduction du volume de l'athérome

L'étude ERASE (*Effect of rHDL [CSL-111] on atherosclerosis safety and efficacy*), dirigée par le D^r Tardif, s'est déroulée dans dix-sept centres canadiens. Cent quatre-vingt-trois patients souffrant d'un syndrome coronarien et ayant au moins une artère obstruée à plus de 20 % ont été recrutés. Ils ont été répartis au hasard en trois groupes :

- 111 participants ont reçu 40 mg/kg de CSL-111 ;
- 12 sujets ont eu 80 mg/kg du médicament (groupe dissous prématurément) ;
- 60 ont reçu un placebo (solution saline).

La première perfusion a été administrée aux participants au cours des deux semaines qui ont suivi l'apparition de leur syndrome coronarien. Ils en ont ensuite eu trois autres, à raison d'une par semaine. « Même si l'administration était effectuée par voie

intraveineuse et durait quatre heures, le traitement était bien toléré », précise le D^r Tardif.

Chez chaque sujet, les chercheurs ont mesuré le changement de volume de l'athérome de façon précise par échographie intravasculaire. Les mesures ont

été effectuées avant le traitement et deux ou trois semaines après la dernière perfusion. Résultats ? Dans le groupe qui avait reçu 40 mg/kg de CSL-111, la plaque athéromateuse a fondu de 3,4 % . Ainsi, le critère d'évaluation principal, le pourcentage de diminution de l'athérome, était significatif ($P < 0,001$). Toutefois, la plaque du groupe témoin a rétréci en moyenne de 1,6 %, ce qui rend la différence entre les deux groupes non significative ($P = 0,48$).

1. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu M et coll. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2003 ; 290 : 2292-300.

Les critères d'évaluation secondaires se sont, par ailleurs, révélés statistiquement significatifs. Ainsi, le changement nominal du volume de la plaque était significatif : chez les sujets qui avaient reçu 40 mg/kg de CSL-111, l'athérome a fondu en moyenne de 5,3 mm³ ($P < 0,001$). La caractérisation de la plaque et les données angiographiques révèlent également des différences significatives entre les groupes sous CSL-111 et sous placebo. « Pris ensemble, les résultats semblent montrer que le médicament a un effet bénéfique rapide », estime le D^r Tardif.

Mais pourquoi l'athérome a-t-il légèrement régressé dans le groupe sous placebo ? « Cela pourrait être dû aux modifications des facteurs de risque très importantes que nous avons effectuées. Le groupe témoin a en fait pris un placebo à la place des HDL, mais était autrement traité très efficacement. Quatre-vingt-dix pour cent de ces sujets prenaient des statines. »

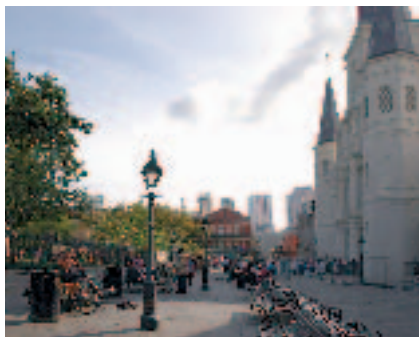
Et qu'en est-il de l'innocuité des HDL reconstituées ? Le groupe des douze sujets prenant 80 mg/kg a été démantelé au début de l'étude à cause de l'apparition d'anomalies hépatiques. Le taux d'alanine aminotransférase a dépassé temporairement de plus de 100 fois la concentration normale chez certains participants. Les sujets de ce groupe ont donc été redistribués au hasard dans les deux autres.

« Pour le reste, le médicament a été bien toléré », précise le D^r Tardif. Chez les patients recevant 40 mg/kg de CSL-111, le taux de transaminases a augmenté, mais toutes les valeurs sont revenues spontanément à la normale sans nécessiter d'intervention ni causer de problèmes cliniques. Les effets secondaires apparus au cours de l'étude étaient en général légers ou modérés et, globalement, aussi fréquents avec le placebo qu'avec les particules de HDL reconstituées. Toutefois, plus de cas d'hypotension légère ont été associés à ces dernières.

Un traitement prometteur

La prochaine étape pour le CSL-111 sera une étude à plus grande échelle. « Nous allons effectuer des études d'imagerie ou un essai clinique de grande envergure pour vérifier si le médicament a un effet sur la mortalité et la morbidité », annonce le D^r Tardif. Le cardiologue et son équipe pourraient évaluer un traitement comprenant un plus grand nombre de perfusions.

L'étude ERASE, publiée dans le *Journal of the American Medical Association* parallèlement à son dévoilement au congrès, a été très bien accueillie par les autres



chercheurs². « Les résultats non significatifs entre le groupe sous CSL-111 et le groupe témoin sont seule-



Dr John Kastelein

ment la conséquence de la petite taille de l'échantillon. Une diminution du volume de l'athérome de 3,4 % est en fait assez importante », a estimé pour sa part le **Dr John Kastelein**, auteur de l'étude RADIANCE³. Lui-même a présenté les résultats d'un essai clinique misant sur la hausse du taux de cholestérol HDL³. L'inhibiteur de la protéine

de transfert d'ester de cholestéryle (CETP) qu'il a testée, le torcétrapib, a augmenté de 52 % le taux de cholestérol HDL. Malheureusement, le médicament a produit d'inquiétants effets secondaires, comme une augmentation de la pression artérielle et une

hausse du taux de complications cardiovasculaires.

L'accroissement de la concentration du cholestérol HDL est l'une des voies de l'avenir, a aussi estimé le Dr Nissen. Chez certains patients, il faudrait l'accroître d'au moins 33 %. « C'est beaucoup. Je ne pense pas que l'on puisse y arriver avec les classes de médicaments dont nous disposons actuellement. Il faut perfuser des HDL, comme le groupe du Dr Tardif l'a fait, ou créer de nouvelle classe de médicaments comme les inhibiteurs de la CETP ». Le chercheur, qui a présenté au congrès les résultats d'ILLUSTRATE⁴, une autre étude qui a révélé les forces et les faiblesses du torcétrapib, espère que d'autres molécules de la même famille se révéleront moins toxiques. 📖



2. Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL et coll. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297 (doi:10.1001/jama.297.15.jpc70004).

3. Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L et coll. Effect of torcetrapid on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007; 356. Publié le 26 mars 2007 au www.nejm.org.

4. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ et coll. Effect of torcetrapid on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356 : 1304-16.

Régime DASH

quand alimentation rime avec réduction de la pression



Dr Frank Sacks

57 ans sans maladie cardiovasculaire et non-fumeur, mais dont la pression est de 135/85 mm Hg. Son taux de cholestérol LDL est de 3,11 mmol/l, son taux de cholestérol HDL atteint 0,78 mmol/l et son tour

« L'alimentation peut prévenir ou permettre de traiter la plupart des cas d'hypertension. Elle a un immense potentiel dont on n'a pas conscience », soutient le **Dr Frank Sacks**, professeur de nutrition à la Harvard School of Public Health et professeur de médecine.

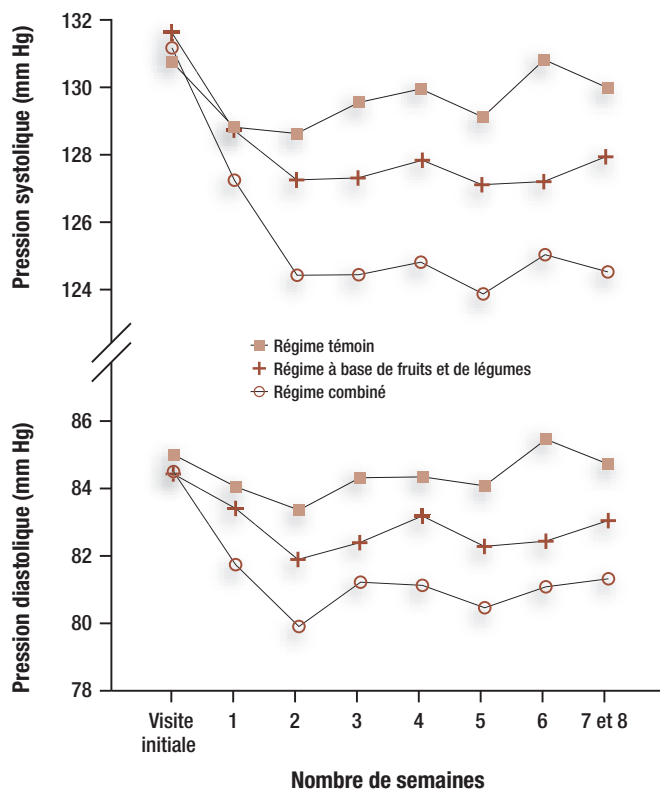
Le spécialiste donne l'exemple d'un patient de

de taille fait 107 cm. « Cette personne sera susceptible de recevoir une polypharmacie. ». Elle pourrait avoir à prendre un jour cinq ou six médicaments à la fois pour normaliser ses taux de lipides, réduire sa pression artérielle, peut-être prévenir le diabète et éventuellement perdre du poids. « Il faut donc regarder de près ce que l'alimentation peut apporter. »

Il y a une dizaine d'années, le Dr Sacks et ses collègues ont mis au point le fameux régime alimentaire DASH : *Dietary Approaches to Stop Hypertension*. Il s'agit d'une alimentation riche en fruits, en légumes, en produits laitiers maigres et contenant peu de gras saturés et de graisses en général. Dans une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine*¹, les

1. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek et coll. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336 : 1117-24.

Figure 1. Pressions systolique et diastolique moyennes au début de l'étude et chaque semaine par la suite, en fonction du régime alimentaire, chez 379 sujets ayant subi toutes les mesures hebdomadaires de la pression artérielle



Source : Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek et coll. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997, 336 : 1122. Copyright© 1997 Massachusetts Medical Society. Tous droits réservés.

chercheurs ont montré que ce régime permettait de réduire la pression systolique de 5,5 mm Hg et la pression diastolique de 3,0 mm Hg comparé à l'alimentation américaine ordinaire ($P < 0,001$).

Dans cet essai clinique, le D^r Sacks et ses coéquipiers ont d'abord soumis pendant trois semaines 459 sujets à un régime contenant peu de fruits, de légumes et de produits laitiers, mais beaucoup de graisses pour correspondre au régime alimentaire moyen aux États-Unis. Les participants ont ensuite été répartis en trois groupes, dont l'un conservait la même alimentation, un deuxième suivait le régime DASH et le troisième avait une alimentation riche en fruits et légumes, mais sans réduction du gras.

Le régime DASH a produit la plus grande baisse de la pression sanguine (figure 1). Dans le sous-groupe de

sujets hypertendus, le régime est même parvenu à diminuer la pression systolique de 11,4 mm Hg et la pression diastolique de 5,5 mm Hg ($P < 0,001$) de plus que le régime alimentaire américain. L'alimentation riche en fruits et en légumes, mais à teneur élevée en gras, quant à elle, a été moins efficace. Elle n'a abaissé la pression systolique que de 2,8 mm Hg et la pression diastolique que de 1,1 mm Hg par rapport au régime américain.

Neutraliser l'hypertension liée à l'âge

Au cours de l'étude DASH, les chercheurs n'ont pas tenté de réduire la consommation de sel, ni d'ailleurs le poids des participants. Mais qu'arrive-t-il quand on intervient aussi sur l'apport en sodium ? Dans l'étude DASH-Sodium, publiée en 2001, le D^r Sacks et son équipe ont comparé 208 sujets qui suivaient le régime alimentaire DASH dont la teneur en sel variait tous les 30 jours et devenait élevée, moyenne ou faible et 204 personnes ayant une alimentation américaine ordinaire avec les mêmes variations dans la concentration en sel².

Après 30 jours, la pression systolique des sujets normotendus qui avaient suivi le régime DASH à faible teneur en sel était de 7,1 mm Hg plus basse que celle des participants qui avaient une alimentation de type américaine à forte concentration en sel. Chez les hypertendus, la différence entre les deux groupes était encore plus marquée : elle atteignait 11,5 mm Hg.

Le régime alimentaire DASH hyposodique semble, par ailleurs, prévenir un phénomène fréquent dans des pays comme les États-Unis, la Grande-Bretagne et le Japon : la hausse de la pression sanguine qui survient avec l'âge. L'alimentation DASH est en fait particulièrement efficace chez les patients plus âgés. Une étude a révélé que chez des Américains hypertendus de plus de 45 ans qui ne sont pas d'origine africaine, ce régime diminue la pression systolique de 11 mm Hg, alors qu'il la réduit de seulement 6 mm Hg chez les plus jeunes³. « Les gens qui suivaient le régime DASH à faible teneur en so-

2. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM et coll. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 3-10.

3. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J et coll. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: Subgroup analysis of the DASH-Sodium trial. *Ann Intern Med* 2001 ; 135 : 1019-28.

dium ne subissaient pas l'effet de l'âge sur la pression. Quand on regarde des données par catégorie d'âges, on constate que les sujets plus âgés bénéficient d'une plus grande diminution de la pression artérielle. Dans un certain sens, en traitant les personnes plus âgées par l'alimentation, on efface l'effet de 30 ans de vieillissement de la pression sanguine », a expliqué le D^r Sacks. Dans certains pays, comme dans les régions rurales de la Thaïlande, de l'Afrique et de l'Amazonie, la pression systolique n'augmente d'ailleurs pas avec les années. L'explication, selon le spécialiste, tient à l'alimentation.

Protéines et gras insaturés plutôt que glucides

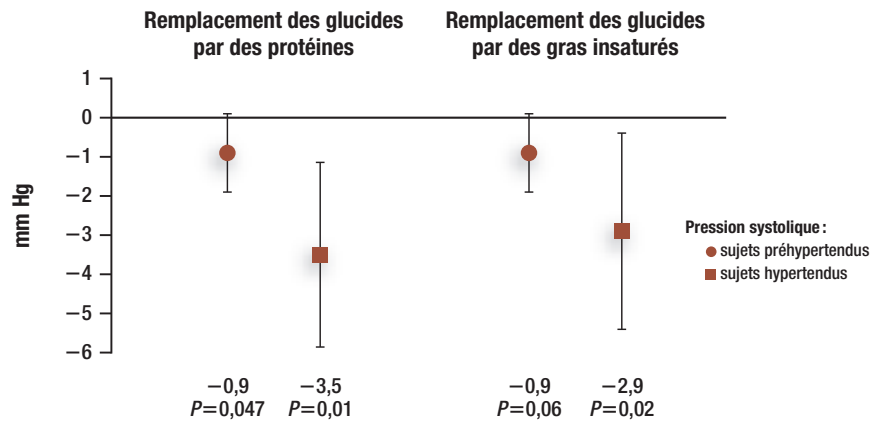
Peut-on rendre le régime alimentaire DASH encore plus performant ? Le D^r Sacks et ses collaborateurs ont découvert qu'en remplaçant partiellement les glucides par des protéines ou des gras insaturés, ils pouvaient abaisser encore davantage la pression sanguine, surtout chez les sujets hypertendus (figure 2)⁴. Avantage supplémentaire : ils diminuaient du même coup le taux de lipides et le risque de problèmes cardiovasculaires.

Les chercheurs sont parvenus à ces conclusions après avoir comparé, chez des patients présentant une pré-hypertension ou une hypertension de stade 1, trois régimes alimentaires sains :

- une alimentation riche en glucides ;
- un régime riche en protéines, dont la moitié de source végétale ;
- une alimentation riche en gras insaturés, surtout mono-insaturés.

Les 164 sujets de l'étude ont essayé tour à tour les trois régimes alimentaires pendant des périodes de six semaines. Après chacun, la pression sanguine, le taux de cholestérol LDL et le risque estimé de troubles coronariens étaient plus bas qu'au début de l'étude. L'alimentation riche en glucides a cependant été la

Figure 2. Diminution de la pression systolique selon les composés remplaçant les glucides



moins efficace. Par rapport à ce régime, l'alimentation à forte teneur en protéines a :

- réduit la pression systolique moyenne de 1,4 mm Hg de plus ($P = 0,002$). Chez les hypertendus, la différence a atteint 3,5 mm Hg ($P = 0,006$) ;
- diminué le taux de cholestérol LDL de 0,09 mmol/l ($P = 0,1$) ;
- abaissé le taux de triglycérides de 0,18 mmol/l ($P < 0,001$) ;
- réduit la concentration de cholestérol HDL de 0,03 mmol/l ($P = 0,02$).

Le régime riche en gras insaturés a, par rapport à l'alimentation à forte teneur en glucides :

- diminué la pression systolique de 1,3 mm Hg ($P = 0,005$). La diminution est de 2,9 mm Hg chez les hypertendus ($P = 0,02$) ;
- été sans effet sur le taux de cholestérol LDL ;
- a augmenté le taux de cholestérol HDL de 0,03 mmol/l ($P = 0,03$) ;
- a abaissé le taux de triglycérides de 0,11 mmol/l ($P = 0,02$).

Comme dans les autres études, les chercheurs n'ont pas essayé de faire perdre du poids aux participants. Ainsi, l'alimentation peut avoir des effets qui vont au-delà des réductions pondérales possibles. « Les bienfaits d'une meilleure alimentation sur la pression sanguine et le taux de lipides se produit chez des gens obèses ou ayant un surplus de poids même s'ils ne maigrissent pas », a conclu le D^r Sacks. 🍷

4. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ et coll. Effects of protein, mono-unsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: Results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA* 2005 ; 294 : 2455-64.

Étude VALIDD

un nouveau concept : le dysfonctionnement diastolique

Photo : Emmanuelle Garnier



Dr Scott Solomon

Il existe un état intermédiaire entre l'hypertension et l'insuffisance cardiaque : le dysfonctionnement diastolique. Il s'agit d'une difficulté des ventricules à se remplir parce que le myocarde n'arrive plus à se distendre et à se relâcher normalement. « Jusqu'à 50 % de tous les patients qui ont des problèmes d'hypertension présentent un dysfonctionnement diastolique, ce qui fait de ce trouble une cible intéressante pour la prévention de l'insuffisance cardiaque », a expli-

qué le **Dr Scott Solomon**, de la Harvard Medical School et du Brigham and Women's Hospital.

Le chercheur présentait les résultats de l'étude VALIDD (*Valsartan In Diastolic Dysfunction*), un essai clinique où ses collègues et lui ont constaté qu'il était possible d'améliorer le fonctionnement diastolique en réduisant la pression artérielle. Ce lien qu'ils ont découvert pourrait être le mécanisme par lequel l'abaissement de la pression artérielle diminuerait le risque d'insuffisance cardiaque.

Mais comment l'hypertension provoque-t-elle un mauvais fonctionnement diastolique, puis la défaillance

cardiaque ? « L'hypertension entraîne une fibrose myocardique et une hypertrophie du ventricule gauche. Le cœur doit alors fournir un effort supplémentaire et vient un moment où il ne suffit plus à la tâche et c'est l'insuffisance cardiaque », explique le **Dr Yves Lacourcière**, l'investigateur qui a recruté et suivi le plus de patients dans l'étude VALIDD. Il est également directeur de la clinique et de l'unité de recherche sur l'hypertension du Centre hospitalier de l'Université Laval.



Dr Yves Lacourcière

Le dysfonctionnement diastolique est une notion nouvelle. Mais cette affection est cliniquement difficile à percevoir. « Quand un patient hypertendu est essoufflé, on peut penser qu'il présente un dysfonctionnement diastolique. Cependant, ce problème est souvent asymptomatique », précise le spécialiste. Pour diag-

nostiquer cette affection, il faut mesurer la vitesse de relaxation du myocarde par une échographie Doppler.

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone

Comment parvenir à réduire le dysfonctionnement diastolique ? L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone qui a été associée à la régression de l'hypertrophie ventriculaire et à la réduction de la fibrose myocardique serait-elle la solution ? C'est l'hypothèse qu'ont testée les auteurs de VALIDD. Les chercheurs ont voulu savoir si un antihypertenseur qui neutralise le système rénine-angiotensine-aldostérone, comme le valsartan (Diovan), améliorerait le fonctionnement diastolique plus efficacement que d'autres types de molécules pour une même réduction de la pression artérielle.

L'étude VALIDD, financée par Novartis Pharmaceuticals, a été menée dans 41 centres aux États-Unis et au Canada. Les chercheurs ont d'abord recruté 482 sujets de plus de 45 ans ayant une hypertension systolique de stade 1 ou 2, mais ne souffrant pas d'insuffisance cardiaque. Parmi ces participants, les 384 qui étaient atteints de dysfonctionnement diastolique selon l'évaluation de la vitesse de relaxation du myocarde par Doppler ont été retenus. Ces sujets ont alors été répartis au hasard en deux groupes. L'un a pris quotidiennement 320 mg de valsartan, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2, et l'autre un placebo. Pour atteindre la pression cible de 135/80 mg Hg, les sujets recevaient également des antihypertenseurs courants, comme des diurétiques, des bêtabloquants ou des inhibiteurs des canaux calciques.

Au bout de 38 semaines, la pression sanguine des patients des deux groupes, qui était initialement d'environ 144 mm Hg, avait diminué en moyenne de quelque 10 mm Hg. Et leur fonction diastolique ? Elle s'était améliorée de façon statistiquement significative, mais de manière identique dans les deux groupes. Le valsartan n'avait ainsi pas eu un effet supérieur à celui du placebo associé aux autres antihypertenseurs. L'amélioration de la fonction diastolique était, par ailleurs, accompagnée d'une diminution légère, mais significative de la masse du ventricule gauche. Donnée


intéressante, chez les sujets dont la réduction de la pression dépassait 10 mm Hg, la vitesse de relaxation du myocarde avait davantage augmenté.

« Nos résultats semblent montrer que l'un des avantages de traiter l'hypertension peut être d'améliorer la fonction diastolique, même chez les patients atteints d'hypertension légère », conclut le D^r Solomon.

La suite : l'étude EXCEED

Les données de l'étude VALIDD ont des implications cliniques. « Quand on diminue la tension artérielle, on protège le cœur. Au Canada, cependant, seulement quelque 15 % des personnes hypertendues atteignent

la pression cible qui est inférieure à 140 mm Hg », déplore le D^r Lacourcière.

Une étude en cours, EXCEED, permettra d'en savoir plus sur les liens entre la pression et le dysfonctionnement diastolique. Tous les sujets de cet essai clinique reçoivent une association de valsartan et d'amlodipine. Dans un groupe, la pression systolique est abaissée au-dessous de 140 mm Hg et dans l'autre au-dessous de 130 mm Hg. « Cet essai clinique va peut-être montrer que pour protéger le cœur, il faut réduire la tension artérielle à des valeurs plus basses que celles qui sont actuellement recommandées », dit le professeur de médecine à l'Université Laval. 

Étude METEOR

des statines pour l'athérosclérose subclinique ?



D^r John Crouse

Faudra-t-il mettre sous statines des patients qui ont un peu d'athérosclérose, même si leur risque de complications coronariennes en dix ans est inférieur à 10 % ? Peut-être. L'étude METEOR vient de révéler que chez de tels sujets, la prise quotidienne de 40 mg de rosuvastatine (Crestor) permet de freiner la croissance de la

plaque d'athérome.

« L'athérosclérose est souvent avancée quand les symptômes apparaissent et l'on ignore si un traitement ne serait pas bénéfique chez des gens d'âge moyen atteints d'athérosclérose subclinique légère ou moyenne et dont le niveau de risque sur l'échelle de Framingham est faible », expliquent le D^r John Crouse et ses collègues dans l'article du *Journal of the American Medical Association*, publié au moment où ils dévoilaient leurs résultats¹.

L'étude *Measuring Effects on Intima-Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin* (METEOR) s'est déroulée dans 61 centres aux États-Unis et en Europe. Elle a rassemblé 984 sujets peu susceptibles d'avoir des troubles coronariens. Leur risque selon l'échelle de Framingham était de moins de 10 %, soit l'âge comme

Critères d'inclusion

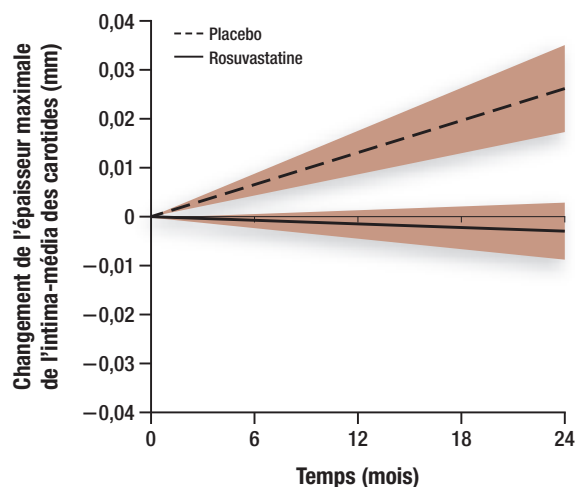
- ⊗ Âge : de 45 à 70 ans, pour les hommes et de 55 à 70 ans pour les femmes ;
- ⊗ Cholestérol LDL :
 - ⊕ de 3,1 mmol/l à 4,9 mmol/l si le seul facteur de risque est l'âge ou
 - ⊕ de 3,1 mmol/l à 4,1 mmol/l en présence de deux facteurs de risque ou plus et un risque de maladie coronarienne dans les dix prochaines années 10 % ;
- ⊗ Cholestérol HDL : inférieur à 1,6 mmol/l ;
- ⊗ Triglycérides : inférieur à 5,7 mmol/l ;
- ⊗ Épaisseur de l'intima-média de la carotide : entre 1,2 mm et 3,5 mm.

seul facteur de risque. Les participants devaient cependant avoir un petit épaississement de l'intima-média des carotides et un taux de cholestérol LDL modérément élevé (*encadré*). Selon la répartition au hasard, ils ont pris quotidiennement 40 mg de rosuvastatine ou un placebo. Tout au cours de l'étude, les chercheurs ont mesuré l'épaisseur de l'intima-média de leurs carotides à douze endroits différents.

Au bout de deux ans, le taux de cholestérol LDL des patients prenant de la rosuvastatine avait chuté de 49 %, passant de 4,01 mmol/l à 2,02 mmol/l. Leur

1. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA et coll. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR trial. *JAMA* 2007 ; 297 : 1344-53.

Figure. Changement de l'épaisseur maximale de l'intima-média des carotides pour le principal critère d'évaluation



Les lignes représentent une estimation faite à partir d'un modèle statistique reposant sur les mesures de douze segments des artères carotides. La partie ombrée indique l'intervalle de confiance à 95 %.

Source : Crouse JR, et coll. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR trial. *JAMA* 2007 ; 297 : 1344-53. Copyright © 2007, American Medical Association. Tous droits réservés.

taux de cholestérol HDL, lui, s'était accru de 8 %. Et l'intima-média des carotides ne s'était pas épaissie, contrairement à celle des participants du groupe témoin ($P < 0,001$).

« Dans le groupe sous rosuvastatine, il y a eu une diminution de l'épaisseur de l'intima-média qui n'était pas statistiquement significative. Mais ce qui est important, c'est nous n'avons pas observé de progression ni de manière globale ni dans les segments de carotides que nous avons étudiés, a expliqué le D^r Crouse en communiquant ses données au cours du congrès. Par contre dans le groupe témoin, la progression

de l'athérosclérose était significative. »

Le chercheur et ses collègues étaient toutefois déçus. Ils avaient espéré assister à une réduction de la plaque sous l'effet de la rosuvastatine. Dans d'autres études, comme ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-

Derived Coronary Atheroma Burden), le même traitement avait permis d'obtenir une régression de l'athérosclérose². Toutefois, dans cet essai clinique, les patients présentaient une maladie coronarienne bien établie et leur risque de problème cardiaque était élevé.

Les sujets de l'essai clinique METEOR étaient bien différents. L'épaisseur de l'intima-média de leurs carotides ne pouvait dépasser 3,5 mm selon les critères d'inclusion. « Nous avons peut-être été optimistes de croire que la statine entraînerait une régression », reconnaissent d'ailleurs les chercheurs dans leur article.

Traiter les populations à faible risque ?

La prise de statines a-t-elle eu des effets secondaires chez des sujets pour lesquels il n'y avait pas d'indications ? La dose de 40 mg n'est, en outre, pas celle qui est recommandée pour amorcer un traitement. Les chercheurs l'avaient néanmoins choisie pour son efficacité, espérant retarder ou même faire régresser les plaques d'athérome. Malgré tout, la fréquence des événements indésirables a été similaire dans les deux groupes de l'étude. Le trouble le plus fréquent, la myalgie, est apparu chez quelque 12 % des sujets de chacun des groupes.

Les données de l'étude METEOR laissent certains spécialistes perplexes, comme le D^r Michael Lauder, de la Clinique Cleveland. Quelle direction prenons-nous maintenant ? se demande-t-il dans l'éditorial qu'il publie dans le *JAMA*³. « Les patients qui présentent un faible risque devraient-ils passer de façon régulière des tests d'imagerie des artères et être traités par statine quand la présence d'une maladie asymptomatique est découverte ? Si on se fie aux données actuelles, dont celles de l'étude METEOR, la réponse est clairement non. »

L'essai clinique, cependant, soulève la question du traitement de l'importante masse de gens qui présentent un faible risque. « Les données épidémiologiques ont démontré que les populations à faible risque sont la source de la plupart des maladies cliniques, rappelle l'éditorialiste. Les chercheurs de l'étude METEOR ont apporté des données biologiques pour étayer une stratégie logique, mais dont l'efficacité n'a pas été prouvée. »

2. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et coll. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006 ; 295 : 1556-65.

3. Lauer MS. Primary Prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: the high public burden of low individual risk. *JAMA* 2002 ; 297 : 1376-8.

