

# Orlando Congrès de l'American Heart Association – II

par Emmanuèle Garnier

Plus de 3500 communications orales et par affiches portant sur la recherche fondamentale, des travaux cliniques et des études de populations ont été présentées au congrès de l'American Heart Association. Les résultats de grands essais cliniques y ont également été dévoilés.

## Étude REVERSAL

103

Le développement des plaques d'athérome stoppé

**L**A CROISSANCE des plaques athéromateuses peut être arrêtée. L'étude REVERSAL (*Reversing of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering*) le prouve. Dans cet essai clinique, une thérapie intensive de 80 mg par jour d'atorvastatine (Lipitor<sup>MC</sup>) a permis de diminuer le volume des plaques de 0,4 % en 18 mois, alors qu'il a augmenté de 2,7 % avec un traitement modéré de 40 mg par jour de pravastatine (Pravachol<sup>®</sup>).

Pourquoi avoir comparé 80 mg d'atorvastatine à 40 mg de pravastatine ? « La pravastatine à 40 mg était la dose la plus élevée disponible d'un agent dont les bienfaits sur la morbidité et le taux de mortalité avaient été prouvés. Le médicament réduit cependant le taux de lipides de façon modérée. Toutefois, fait important, la Food and Drug Administration a reconnu



Dr Steven Nissen

que la pravastatine était indiquée pour ralentir l'athérosclérose », a expliqué le **Dr Steven Nissen**. Directeur médical du Cleveland Clinic Cardiovascular Coordinating Center, le médecin est l'investigateur principal de l'étude REVERSAL financée par Pfizer, fabricant du Lipitor. « L'atorvastatine à 80 mg, quant à elle, a été choisie parce que c'était l'agent le plus efficace disponible au début de l'étude pour réduire le taux de lipides. Elle est capable d'abaisser la concentration de cholestérol LDL bien en dessous de celle que recommandent les lignes directrices existantes. »

Le chercheur et son équipe ont mené leur étude sur 502 patients souffrant d'une maladie coronarienne symptomatique et présentant au moins une coronaire bloquée à 20 % ou plus par une plaque athéromateuse. Après avoir été randomisés, les participants ont reçu pendant un

an et demi soit une forte dose d'atorvastatine, soit une dose modérée de pravastatine.

### Des cas de régression de l'athérome

Le principal critère d'évaluation de l'étude REVERSAL était le changement de volume des athéromes. Les chercheurs ont mesuré les plaques par échographie intravasculaire sur toute la longueur d'une coronaire, une première dans ce type d'étude. Les médecins ont observé, après les 18 mois de traitement, l'arrêt de la progression de la plaque dans le groupe recevant l'atorvastatine et l'accroissement de 2,7 % de l'athérome dans le groupe traité par la pravastatine. La différence est statistiquement significative.

« Fait étonnant, dans le volet pravastatine, le volume de l'athérome a progressé même chez les patients dont le taux de cholestérol LDL initial était en dessous de la moyenne. Par conséquent, même si certains patients obtiennent de faibles taux de cholestérol LDL grâce à la pravastatine, ils n'échappent pas à la progression de la plaque », a constaté le D<sup>r</sup> Nissen.

Dans les deux groupes, le taux initial de cholestérol LDL des patients était de 3,9 mmol/l. À la fin de l'étude, il était descendu à 2,9 mmol/l chez les participants traités par 40 mg de pravastatine et à 2,1 mmol/l dans le groupe ayant reçu une forte dose d'atorvastatine ( $p < 0,0001$ ). Les chercheurs ont ensuite analysé les données des patients prenant de la pravastatine dont le taux de cholestérol LDL avait chuté sous le seuil de 2,6 mmol/l recommandé par les lignes directrices du National Cholesterol Education Program. Chez les 67 % de patients qui ont atteint cet objectif avec la prise de Pravachol, la concentration moyenne de cholestérol LDL était de 2,3 mmol/l. Cependant, le volume de leur athérome n'a pas cessé de s'accroître pour autant.

Un traitement intensif par atorvastatine, par contre, semblerait pouvoir non seulement stopper la progression des plaques, mais même les faire régresser chez certains sujets.

Ainsi, l'athérome de l'un des participants a fondu de 43 %. Toutefois, chez l'ensemble des sujets du volet atorvastatine, le volume moyen de la plaque athéromateuse n'a pas varié.

### Prévention secondaire

Tant l'atorvastatine que la pravastatine ont été très bien tolérées. Aucune différence significative n'est apparue entre les effets indésirables associés aux deux traitements.

L'action anti-inflammatoire des deux statines, par contre, différait grandement. Le taux de protéine C réactive a été réduit de 36,4 % chez les patients qui recevaient de l'atorvastatine, mais de seulement 5,2 % chez ceux qui étaient traités par la pravastatine. « Nous pensons que la différence entre l'effet des deux médicaments pourrait être liée, du moins partiellement, à la plus grande réduction du taux de protéine C réactive que produit l'atorvastatine », a avancé le D<sup>r</sup> Nissen.

L'étude REVERSAL a évidemment ses limites. Elle n'évalue pas les taux de mortalité et de morbidité qui constituent les meilleures mesures d'efficacité dans un essai clinique. « La comparaison des deux statines dans un essai classique aurait demandé le recrutement de plus de 8000 patients et un suivi d'au moins cinq ans. De plus, nous sommes persuadés qu'il existe un lien logique entre le taux de progression de l'athérosclérose et les complications vasculaires majeures. »

Dans quels cas faudrait-il prescrire un traitement à fortes doses d'atorvastatine ? « Nous sommes convaincus qu'il est justifié de considérer un traitement plus intensif par 80 mg d'atorvastatine en prévention secondaire, particulièrement chez les patients exposés à un risque élevé de complications, a expliqué le chercheur. L'athérosclérose coronarienne a longtemps été considérée comme une maladie chronique dont le traitement pouvait ralentir la progression mais non la prévenir. Nous savons maintenant qu'une thérapie hypolipémiante très intensive peut arrêter complètement le processus de la maladie athéroscléreuse. »



## Grâce à votre don, Centraide aide des gens qui aident des gens

Au terme de la levée de fonds de la campagne 2003, les Centraide du Québec remercient les membres de la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec de leur grande générosité et de leur appui très solidaire dont bénéficieront 1 600 organismes communautaires du Québec qui fournissent de l'aide à plus d'un million de personnes dans le besoin.

# Microalbuminurie

## L'utilité d'un IECA chez des normotendus

**L**A MICROALBUMINURIE serait-elle un facteur de risque de complications cardiovasculaires, même en l'absence d'hypertension ou d'hypercholestérolémie ? En la traitant, prolonge-t-on la vie du patient ?

Ces questions se trouvent au cœur de l'essai clinique PREVENT IT (*Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention*). « Nous avons appris, grâce à cette étude, que dans une population de patients sans hypertension et sans hypercholestérolémie, la microalbuminurie est un facteur indiquant un grand risque d'apparition de complications cardiovasculaires. En ciblant spécifiquement le système de l'angiotensine, nous avons été capables de réduire l'excrétion urinaire d'albumine », explique le **D<sup>r</sup> Wiek van Gilst**, de l'Université de Groningen, aux Pays-Bas.

Le chercheur et son équipe ont dépisté 864 patients présentant une microalbuminurie. Le taux d'excrétion de protéines des sujets allait de 15 mg à 300 mg par jour. Mais, contrairement aux participants des autres études de ce type, ils ne souffraient ni d'hypertension ni d'hypercholestérolémie. Les investigateurs ont vérifié sur eux l'effet d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et d'une statine.

Après avoir été randomisés, les participants ont reçu quotidiennement soit 20 mg de fosinopril (Monopril<sup>TM</sup>), soit 40 mg de pravastatine (Pravachol<sup>®</sup>), soit les deux médicaments, soit un placebo. Le suivi a duré quatre ans. Le principal critère d'évaluation était un décès de nature cardiovasculaire, l'hospitalisation pour un problème cardiovasculaire ou une maladie rénale terminale.

### L'IECA réduit l'albuminurie

Au cours de l'étude, le taux de décès dû à un trouble cardiovasculaire s'est révélé plus bas que prévu : 4,9 %. Il a cependant été possible aux chercheurs de faire certaines observations. Ainsi, chez les patients sous fosinopril, le taux de décès d'origine cardiovasculaire était inférieur de 44 % à celui du groupe témoin. L'IECA avait, en outre, permis de réduire l'albuminurie de 23 %. Son effet s'est produit très rapidement au cours des trois premiers mois, puis s'est maintenu pendant le reste des quatre années.

Et la pravastatine ? Elle n'a eu aucune influence sur l'excrétion urinaire d'albumine. En revanche, elle a diminué de 25 % le taux de mortalité de nature cardiovasculaire par rapport au placebo. La différence n'est cependant pas significative.

Ainsi, chez les patients présentant une microalbuminurie sans souffrir d'hypertension ni d'hypercholestérolémie, un IECA peut réduire de manière statistiquement significative l'excrétion urinaire d'albumine, ce qui semble réduire les complications cardiovasculaires graves, concluent les chercheurs.

« Je pense que cette première étude qui va loin dans la prévention primaire servira de base aux futurs essais cliniques qui exploreront plus en profondeur l'utilité de vérifier la présence de microalbuminurie dans l'ensemble de la population », a estimé le D<sup>r</sup> Wiek van Gilst.

La frontière entre les valeurs normales et anormales de certains paramètres paraît maintenant de moins en moins définie, a avancé pour sa part le **D<sup>r</sup> Raymond Gibbons**, l'un des organisateurs du congrès de l'American Heart Association. « L'étude du D<sup>r</sup> Wiek van Gilst dans le domaine de la prévention primaire et celle du D<sup>r</sup> Steven Nissen dans celui de la prévention secondaire touchent la même question, soit le continuum des valeurs en dessous du seuil de l'anormal. »



D<sup>r</sup> Raymond Gibbons



D<sup>r</sup> Wiek van Gilst



# L'étude SPORTIF V

## Le ximélagatran aussi efficace que la warfarine

**U**N NOUVEL ANTICOAGULANT pris par voie orale, le ximélagatran (Exanta®), est aussi efficace que la warfarine, mais exempt de tous ses défauts. Cet inhibiteur de la thrombine, qui devrait être homologué sous peu au Canada, ne demande pas d'ajustement de dose ni de surveillance du taux de coagulation, offre une large marge thérapeutique, possède une pharmacocinétique prévisible et interagit peu avec la nourriture et les autres médicaments.

L'étude SPORTIF V (*Stroke Prevention Using an Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation V*) a comparé le ximélagatran et la warfarine chez des patients souffrant de fibrillation auriculaire non valvulaire. Il s'est avéré que des doses fixes de la nouvelle molécule sont aussi efficaces pour prévenir les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et les embolies qu'un traitement par la warfarine bien ajusté.

L'essai clinique, financé par AstraZeneca, comptait 3922 patients américains et canadiens. En plus de la fibrillation auriculaire, ils présentaient au moins un autre facteur de risque d'AVC : ils étaient âgés de 75 ans ou plus, avaient des antécédents d'AVC, une insuffisance cardiaque congestive, une hypertension ou encore, chez ceux qui avaient entre 65 et 75 ans, une maladie coronarienne ou le diabète.

Un premier groupe de sujets randomisés a reçu un traitement par la warfarine et été soumis à une surveillance mensuelle du temps de prothrombine pour garder le rapport international normalisé (RIN) entre 2 et 3. Le second groupe a pris une dose fixe de 36 mg de ximélagatran deux fois par jour sans subir d'analyses sanguines.

Le premier critère d'évaluation clinique était l'incidence d'AVC et d'embolies. « Dans le groupe traité par la warfarine, un RIN entre 2 et 3 a été maintenu 68 % du temps, ce qui montre une maîtrise peu fréquente du taux de coagulation », a souligné l'auteur principal de l'étude, le **D<sup>r</sup> Jonathan Halperin**, du Mount Sinai Medical Center, à New York.



D<sup>r</sup> Jonathan Halperin

### Effets secondaires

Les données de SPORTIF V sont rassurantes au sujet du nouveau médicament. Au cours du suivi, qui s'est étendu entre 12 et 36 mois, l'incidence d'AVC et d'embolies a été de 1,2 % par année dans le groupe recevant de la warfarine et de 1,6 % dans celui qui avait été traité par le ximélagatran ( $p = 0,13$ ).

Les effets secondaires ? En ce qui concerne les hémorragies intracérébrales, le taux était identique pour les deux médicaments. De même, le taux de saignements graves s'élevait à 3,1 % chez les patients prenant de la warfarine et à 2,4 % chez ceux qui recevaient du ximélagatran. Cependant, l'incidence des saignements majeurs et mineurs

était significativement inférieure avec le nouveau médicament (37 %) qu'avec la warfarine (47 %).

Le ximélagatran a toutefois ses inconvénients. Ainsi, chez 6 % des patients qui en prenaient, le taux d'enzymes transaminases sériques, et en particulier de l'alanine aminotransférase (ALT), a atteint plus de trois fois la limite supérieure de la normale. Ce problème n'est cependant survenu que chez 0,8 % des participants recevant de la warfarine. « L'accroissement de la concentration d'ALT dans le groupe prenant du ximélagatran s'est surtout produit au début du traitement (entre deux et six mois après le commencement) et est revenu à la normale avec le temps, même chez les patients qui ont continué à prendre le médicament », a expliqué le D<sup>r</sup> Halperin.

### Une importante percée

Les avantages du nouveau médicament dépasseraient ses inconvénients. Les chercheurs ont calculé le bénéfice net du ximélagatran en additionnant le nombre d'AVC, d'embolies, de saignements majeurs et de décès. Selon cette analyse, le nouveau produit est associé à une réduction de 7 % du risque relatif. Si les données de SPORTIF V sont ajoutées à celles des autres études de la

série SPORTIF, cette diminution atteint 16 %.

Les solutions de rechange à la warfarine sont les bienvenues dans le monde de l'anticoagulothérapie. À cause de ses inconvénients, cet anticoagulant ne pourrait être pris que par 35 % des patients souffrant de fibrillation auriculaire susceptibles de le recevoir. En outre, seulement 15 % parviennent à avoir le RIN visé.

« Pour les médecins soignant des patients atteints de fi-

brillation auriculaire non valvulaire, les inconvénients de l'anticoagulothérapie par voie orale, telle qu'elle existe actuellement, constituent un obstacle majeur au traitement. La disponibilité d'un inhibiteur de la thrombine pris par voie orale qui ne nécessite pas d'ajustement de la dose ou de surveillance du taux de coagulation par des tests sanguins représente une immense avancée thérapeutique », a soutenu le chercheur. ❧

## Angine stable

### L'ivabradine comparable à l'aténolol

Première d'une nouvelle classe de médicaments, l'ivabradine est aussi efficace que l'aténolol chez les patients souffrant d'angine stable. Ce nouvel agent, qui appartient au groupe des inhibiteurs du canal If, réduit le rythme cardiaque en agissant de manière spécifique sur le nœud sinusal.

Une étude avait déjà montré que l'ivabradine possédait des propriétés anti-ischémiques et anti-angineuses. L'essai clinique de phase III INITIATIVE (*International Trial on the Treatment of angina with Ivabradine vs atenolol*), dirigé par le **D<sup>r</sup> Jean-Claude Tardif**, de l'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM), a permis de mesurer le nouveau médicament à un bêtabloquant.

L'étude, financée par Servier, comprenait 939 patients souffrant d'angine stable et d'une maladie coronarienne prouvée. Ils ont été distribués au hasard soit dans un premier groupe prenant 50 mg d'aténolol par jour, soit dans l'un des deux autres groupes prenant 5 mg d'ivabradine deux fois par jour. Après un mois, les doses ont été augmentées à 100 mg par jour chez les patients recevant de l'aténolol, à 7,5 mg deux fois par jour dans l'un des groupes prenant de l'ivabradine, et à 10 mg deux fois par jour dans l'autre.

Les sujets ont passé une épreuve d'effort au début de l'étude, après un mois et après quatre mois. L'efficacité du nouveau produit ne s'est pas révélée inférieure à celle du bêtabloquant. Les participants traités par l'ivabradine à 7,5 mg et à 10 mg deux fois par jour ont augmenté la du-



D<sup>r</sup> Jean-Claude Tardif

rée totale de leur exercice respectivement de 86,8 secondes et de 91,7 secondes entre le début et la fin de l'étude. Par comparaison, les sujets traités par l'aténolol ont accru de 78,8 secondes leur période d'exercice. Le temps écoulé avant l'apparition d'une angine limitée et du sous-décalage du segment ST était également accru par le nouveau médicament.

L'ivabradine présente-t-elle des avantages sur l'aténolol? L'inhibiteur du canal If ne cause pas de bloc auriculoventriculaire, de troubles sexuels ni de bronchospasmes. Il provoquait cependant des symptômes visuels mineurs, des phosphènes.

La demande d'homologation de l'ivabradine devrait être présentée dans les prochains mois à Santé Canada. Quelle sera la place de la nouvelle molécule dans la

pharmacopée? « Les bêtabloquants resteront le premier choix, affirme le D<sup>r</sup> Tardif, directeur de la recherche clinique à l'ICM. On sous-estime cependant le nombre de patients qui, pour toutes sortes de raisons, ne les prennent pas. Je me suis également aperçu au cours de cette étude que des sujets répartis aléatoirement et qui étaient auparavant traités avec un bêtabloquant disaient mieux se sentir après avoir commencé à prendre de l'ivabradine. Cet effet est attribuable au fait que les bêtabloquants réduisent un peu l'énergie. » ❧

La couverture du congrès a été rendue possible grâce à la contribution financière de Pfizer Canada.