



Cardiologie

Rev Med Suisse 2005; 1: 105-11

L. Kappenberger
G. Girod
L. Schlueter
A. Berger
D. Graf
M. Fivaz-Arbane

Pr Lukas Kappenberger,
 Drs Grégoire Girod, Leopold
 Schlueter, Alexandre Berger,
 Denis Graf et
 Malika Fivaz-Arbane
 Service de cardiologie
 CHUV, 1011 Lausanne
 dir.car@chuv.hospvd.ch

Cardiology

The therapeutic acquisition to be retained for 2004 are: 1. The elderly patients with heart failure also should receive beta blocker treatment. The correction of anaemia, aggravating factor in heart failure, improves symptoms and survival of the patient. 2. It remains to prove that the treatment of sleep apnea, which seems to be an additional factor for mortality in cardiovascular diseases, is able to reduce the risk. 3. The interventions in the endocannabinoid system which regulates weight and metabolic processes might be a promising new therapeutic acquisition. 4. Prevention of coronary disease with lipid lowering drugs is still a major topic, and the trend goes the lower the better. The problems observed with Rofecoxibe and other drug interactions reminds us to be conscious when prescribing multiple drugs. 5. The implantable defibrillator seems to be a life insurance in the event of ventricular fibrillation. However, it is not so easy to identify the patient who might really benefit.

Les messages à retenir pour 2004 sont: 1. Le patient âgé en insuffisance cardiaque devrait aussi bénéficier d'un traitement bêta-bloquant. Le traitement de l'anémie, facteur aggravant l'insuffisance cardiaque, améliore symptômes et survie du patient. 2. Il reste à prouver que le traitement de l'apnée du sommeil, facteur de risque accru de mortalité dans les maladies cardiovasculaires, peut réduire ce risque. 3. L'intervention dans le système endocannabinoïde influençant la régulation du poids corporel et des processus métaboliques peut être une acquisition thérapeutique prometteuse. 4. La prévention de la maladie coronarienne par antilipémiant est rediscutée avec le message *the lower the better*. Les problèmes dus au rofécoxibe ou d'autres interactions médicamenteuses nous rappellent à la prudence dans toute décision thérapeutique. 5. Le défibrillateur automatique semble être une assurance de vie certaine en cas de fibrillation ventriculaire. Il n'est pourtant pas évident d'identifier qui devrait en bénéficier.

INTRODUCTION

Les concepts thérapeutiques en cardiologie, comme dans tout autre domaine de médecine, se basent sur les connaissances physiopathologiques et pharmacologiques. Le développement de nouveaux concepts demande en moyenne quinze ans avant d'aboutir. Selon la presse non spécialisée, on apprend de plus en plus souvent que beaucoup de développements et d'études n'ayant pas abouti n'ont pas été portés

à la connaissance du grand public. Une revue sur les acquisitions thérapeutiques ne peut donc qu'informer sur la pointe de l'iceberg.

En règle générale, à l'heure actuelle, nous demandons qu'un traitement soit basé sur des preuves. Pourtant, on peut parfois se demander si ce qui est basé sur les preuves fait vraiment office de référence quand l'indication à un traitement doit être posée en face d'un patient. C'est pour cette raison que les grandes études incluant des milliers de patients doivent être analysées de façon critique et avec grande prudence, afin de ne pas confondre l'effet sur un groupe avec l'effet sur un patient.

Les médecins du Service de cardiologie du CHUV qui ont participé à l'élaboration de cet article ont résumé avec prudence et de façon critique les études qui nous semblent avoir contribué à notre bonne pratique clinique.

Nous pouvons retenir que:

- Le patient en insuffisance cardiaque, même âgé, devrait bénéficier d'un traitement bêta-bloquant.
- L'anémie est un facteur qui aggrave l'insuffisance cardiaque et sa correction améliore symptômes et survie du patient.
- L'apnée du sommeil apparaît comme étant un indice supplémentaire de risque accru de mortalité dans les maladies cardiovasculaires. Il reste à prouver que son traitement peut réduire ce risque. Ce problème s'intègre dans le fléau général qu'est l'obésité qui, surtout dans le cadre du syndrome métabolique, est



le facteur de risque que nous pouvons effectivement corriger.

Il est possible que l'intervention dans le système endocannabinonoïde, qui joue un rôle prépondérant dans la régulation du poids corporel et des processus métaboliques, pourrait ouvrir un nouveau chapitre. Dans tous les cas, la substance présentée dans les études effectuées jusqu'à ce jour montre bien une diminution du poids, une diminution de l'envie de fumer, donc diminution du tabagisme et, par conséquent, une amélioration des symptômes et signes du syndrome métabolique.

- La prévention de la maladie coronarienne est certainement à appuyer par les antilipémiants. Les études de prévention à très grande échelle sont rediscutées et une fois de plus *the lower the better* semble être la devise.

- Dans tous nos efforts prophylactiques, nous avons enfin reconnu que les médicaments peuvent parfois augmenter les complications cardiovasculaires et nous ne pouvons pas parler des progrès thérapeutiques en cardiologie 2004 sans nous pencher sur les problèmes du rofécoxibe.

Comme nous le savons, tout médicament peut être un poison alors que les implants ne présentent pas d'effets secondaires systémiques. Avec les antiarythmiques, les cardiologues ont déjà eu une leçon semblable.

- Le défibrillateur automatique implantable semble être une assurance-vie sûre en cas de fibrillation ventriculaire. Pourtant dans le cadre des grandes études, il n'est pas évident d'identifier le patient qui devra en bénéficier.

Nous pourrions comparer cela avec les airbags dans les voitures: le système protège la population pour autant que chacun en soit équipé. Nous n'en sommes pas là avec les défibrillateurs et les grandes études peinent encore à identifier l'individu à haut risque. Mais les progrès techniques faciliteront l'identification des patients et la nécessité ou non d'une implantation.

I. INSUFFISANCE CARDIAQUE

Selon les estimations de la European Heart Society, dix millions de personnes souffrent d'insuffisance cardiaque en Europe. Parmi ces patients dont le diagnostic d'insuffisance cardiaque est clairement établi, 50% mourront dans les quatre années à venir. Ainsi, la probabilité de mourir d'insuffisance cardiaque dans le sous-groupe des patients de plus de 70 ans atteint 45%. Dans cette perspective, sachant que cette pathologie touche un nombre toujours plus élevé de patients âgés, l'étude SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure) prend toute sa valeur.¹ Plusieurs bêtabloquants ont montré leur utilité dans le traitement de l'insuffisance cardiaque tant au niveau des symptômes que de la survie. Ainsi, le carvedilol, le métoprolol et le bisoprolol se sont montrés efficaces. Toutefois, le sous-groupe des patients âgés n'avait pas encore été étudié de manière extensive. L'étude SENIORS, portant sur 2135 patients de plus de 70 ans, a montré que par rapport au placebo, le nébivolol, un bêta-1 sélectif avec propriétés vasodilatatrices, à une dose quotidienne de 10 mg, entraîne une baisse significative de 14% de la mortalité toutes causes confondues et du taux de réhospitalisations pour

insuffisance cardiaque. Ces résultats sont d'autant plus intéressants que ces patients étaient déjà sous traitement médicamenteux «maximal» (diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, spironolactone, etc.). Il s'agit de la première étude consacrée à l'insuffisance cardiaque qui se focalise sur le groupe des patients de plus de 70 ans, ce qui correspond à la pratique clinique quotidienne. L'utilisation des bêtabloquants et en particulier du nébivolol trouve donc un élargissement de l'indication dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chez les sujets âgés. De plus, il faut souligner le fait que les femmes (40% du collectif de cette étude) ainsi que les patients avec fraction d'éjection abaissée mais supérieure à 35% bénéficient tout particulièrement de ce médicament. Au vu de ces résultats, on peut donc raisonnablement encourager l'optimisation du traitement de l'insuffisance cardiaque chez les sujets âgés par l'adjonction du nébivolol.

L'anémie est fréquente dans la population des patients souffrant d'insuffisance cardiaque, avec une prévalence allant de 4% à 55% selon les études. Cette prévalence augmente même avec le degré d'insuffisance cardiaque et peut atteindre 79% chez les patients en classe IV selon NYHA. Il existe de multiples mécanismes d'interactions possibles entre l'anémie et le syndrome d'insuffisance cardiaque comme l'hémodilution, l'activation inflammatoire avec libération de cytokines favorisant l'anémie (TNF-alpha, interleukine-6), l'hypoperfusion médullaire, le traitement médicamenteux (IEC diminuant la production d'érythropoïétine), l'insuffisance rénale ou encore la malnutrition dans l'insuffisance cardiaque droite. Hormis le fait que l'anémie réduit la capacité fonctionnelle et aggrave le stade selon NYHA, un nombre de plus en plus élevé de rapports dans la littérature² suggère que l'anémie est un facteur de risque indépendant de mauvais pronostic dans l'insuffisance cardiaque, tant sur le plan de la mortalité que du taux de réhospitalisations. L'impact de la transfusion de culots globulaires ou d'administration d'érythropoïétine reste cependant controversé. Même si un seuil d'hématocrite minimal >30% chez les patients insuffisants cardiaques semble faire l'unanimité, ce concept repose plus sur des consensus d'experts que sur des études cliniques. La transfusion représente un risque d'infection et la limite en dessous de laquelle on doit l'utiliser n'est pas toujours claire. Quant à l'érythropoïétine recombinante humaine, elle a montré de nombreux bénéfices chez les patients en insuffisance rénale avancée. Sur le plan cardiaque, elle augmente la performance, diminue l'hypertrophie ventriculaire gauche et augmente la fraction d'éjection et le débit cardiaque. Dans de petites séries de patients souffrant d'insuffisance cardiaque, elle améliore la classe fonctionnelle et réduit le taux de réhospitalisations. Il existe aussi des récepteurs à l'érythropoïétine dans le cœur, avec un effet anti-inflammatoire et anti-apoptotique. Cette voie ouvre donc d'excellentes perspectives, mais il ne faut pas oublier le risque accru d'hypertension et de thromboses dans ce type d'approche thérapeutique. En conclusion, une attention toute particulière au taux d'hémoglobine chez le sujet insuffisant cardiaque est de mise et on veillera à corriger cette anomalie dans la mesure du possible.

Le suivi des patients atteints d'insuffisance cardiaque



joue un rôle-clé dans l'évolution et la morbidité de cette pathologie.

L'étude DEAL³ regroupant 240 patients en stade III ou IV avec dysfonction systolique ou diastolique a montré qu'un suivi intensif des patients insuffisants cardiaques, comprenant neuf visites sur neuf mois avec des informations ciblées au patient concernant les signes précoces de décompensation cardiaque, son traitement, son régime, son poids et sa compliance médicamenteuse, permet de réduire de plus de 50% la mortalité toutes causes confondues et/ou le taux de réhospitalisations pour insuffisance cardiaque. Cette étude sur un collectif modeste montre cependant l'impact majeur du praticien dans l'encouragement au patient dans la prise en charge de sa maladie et du bénéfice impressionnant que l'on peut en tirer.

2. L'APNÉE OBSTRUCTIVE NOCTURNE DU SOMMEIL ET LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

L'apnée obstructive nocturne du sommeil (AONS) et les maladies cardiovasculaires (CV) sont étroitement liées. L'AONS, fréquente chez les patients obèses et hypertendus, est caractérisée par une obstruction intermittente des voies respiratoires supérieures durant le sommeil conduisant à des épisodes répétés d'apnée/hypopnée durant plus de 10". Il s'agit d'une affection fréquente puisque dans une étude prospective,¹ 9 et 4% de la population d'âge moyen masculine et féminine respectivement souffraient de ce syndrome; ces chiffres s'élèvent à 30-50% chez des patients hypertendus ou coronariens. Par ailleurs, plusieurs études tendent à démontrer une relation entre l'AONS, la morbidité et la mortalité CV. Moee et coll.² ont montré une augmentation relative et absolue de 62 et 10% respectivement d'événements CV chez des patients coronariens souffrant d'AONS; Peker et coll.³ ont également montré durant un suivi de cinq ans, qu'après un événement coronarien, l'AONS était associée à une augmentation du risque de décès de trois fois indépendamment des autres facteurs de risques CV. La relation entre AONS et maladie coronarienne ne s'explique pas seulement par des facteurs confondants tels que l'obésité, car plusieurs études montrent une association étroite et indépendante entre l'AONS et certains facteurs de risque CV indépendamment de l'obésité tels que l'HTA, la résistance à l'insuline, l'intolérance au glucose, la dyslipidémie mais également avec le syndrome métabolique. Le syndrome métabolique (SM) diagnostiqué lorsque 3/5 des facteurs de risque suivants sont présents (NCEP National Cholesterol Education Program, NCEP guidelines⁴): augmentation de la circonférence de la taille (>102 cm), HTA ($\geq 130/85$ mmHg), hyperglycémie à jeun (>6,1 mmol/l), hypertriglycéridémie ($\geq 1,7$ mmol/l) et diminution des HDL-cholestérol (<1 mmol/l), confère un risque encore accru de morbidité et de mortalité cardiovasculaires. Coughlin et coll.⁵ ont montré chez 90 patients (61 patients avec AONS et 21 sans) que l'AONS était associée au SM de manière indépendante, en particulier de l'obésité. Le SM était en effet 9,1 fois plus fréquent en cas d'AONS. Dans ce contexte, l'augmentation de la mortalité CV en cas d'AONS pourrait être liée en tout cas en partie

à son association au SM.

Vu la relation entre la morbidité, la mortalité cardiovasculaires et l'AONS, il était important d'évaluer l'impact d'un traitement de l'AONS sur ces paramètres. Milleron et coll.⁶ ont effectué une étude prospective sur l'effet du traitement par CPAP (*continuous positive airway pressure*) ou chirurgical sur la morbidité et la mortalité CV chez cinquante-quatre patients coronariens (sténose coronarienne >70%, revascularisation >86%) souffrant d'AONS. Un/plusieurs événements CV (décès CV, syndrome coronarien aigu, revascularisation coronarienne ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque) est/ou sont survenus chez 58% des patients non traités contre seulement 24% des patients traités par CPAP ou chirurgie (réduction d'un tiers des événements chez les patients traités, $p > 0,01$) après un suivi de sept ans, alors que les facteurs de risque CV et les autres traitements étaient identiques entre les deux groupes. Cette étude a donc montré que le traitement de l'AONS était associé à une réduction des événements CV chez les patients coronariens.

L'aggravation du pronostic ne s'explique pas entièrement par les facteurs de risque CV fréquemment associés à l'AONS tels que l'obésité ou l'âge. Par l'hypoxémie qu'elle entraîne, chaque épisode apnéique est également associé à une désaturation artérielle en oxygène entraînant une activation sympathique responsable d'une tachycardisation, d'une élévation tensionnelle et probablement d'une activation plaquettaire. Par son effet direct sur l'AONS, la CPAP réduirait le risque CV en réduisant l'activité sympathique et l'HTA^{7,8} mais également l'activation plaquettaire et les événements ischémiques nocturnes.⁹ Par ailleurs, l'AONS est associée à un stress oxydatif, une dysfonction endothéliale, une inflammation systémique, une hypercoagulabilité et une résistance à l'insuline.¹⁰ Ces facteurs actifs dans l'athérogenèse pourraient être également favorablement influencés par la CPAP, comme l'ont montré plusieurs études.

Malgré plusieurs limitations (absence de randomisation, probable biais de sélection, faible collectif et faible taux d'événement), l'étude de Milleron et coll. est la première montrant un bénéfice du traitement de l'AONS sur la survie sans événement CV chez des patients coronariens. Bien que non randomisée, elle souligne l'importance du diagnostic et probablement du traitement de l'AONS dans cette population. Il est clair que l'AONS et le SM partagent plusieurs mécanismes physiopathologiques susceptibles d'accroître le risque CV. De plus grandes études prospectives, randomisées, contrôlées et de longue durée sont encore nécessaires afin de clarifier le lien entre l'AONS, les facteurs de risque CV et le SM (simple association par l'intermédiaire de mécanismes physiopathologiques communs ou lien de causalité?) et le bénéfice du traitement de l'AONS sur l'amélioration des FR et le pronostic CV.

En conclusion, ces études montrent que non seulement l'AONS est associée mais peut aggraver la morbidité et probablement la mortalité CV. Vu l'obésité endémique, la prévalence du SM et de l'AONS est en constante augmentation. Les implications de ces recherches dans le domaine CV sont donc énormes tant en termes préventif que thérapeutique.



3. PRÉVENTION ET RISQUES DE LA PRÉVENTION

L'obésité est en passe de devenir le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquent, devançant le tabac^{1,2} et ceci tant dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement.¹ Cette progression de l'obésité va de pair avec celle du syndrome métabolique (associant obésité abdominale, hypertension, dyslipidémie (HDL bas, TG élevés) et résistance à l'insuline). Ce dernier entraîne une augmentation substantielle du risque cardiovasculaire et confère un risque élevé d'évolution vers un diabète de type 2.

La modification des habitudes de vie (exercice physique et alimentation de type méditerranéen) est au premier plan de la prise en charge de l'obésité et du syndrome métabolique avec pour objectif une stabilisation du poids avant de parvenir idéalement à une réduction. Elle permet une diminution du risque d'évolution vers un diabète et une diminution du risque cardiovasculaire. Les résistances au changement sont toutefois souvent importantes et l'arsenal thérapeutique restreint.

L'année 2004 a vu la présentation de plusieurs études cliniques de phase III testant l'efficacité et la sécurité d'emploi du rimonabant, premier bloqueur spécifique du récepteur endocannabinoïde type I (CB1). Celles-ci ont montré des effets très prometteurs sur la consommation de tabac, la perte de poids, le périmètre abdominal, le profil lipidique et le métabolisme glucidique.

Le rimonabant a été étudié chez des fumeurs désirant stopper leur consommation de tabac dans l'étude STRATUS-US.^{3,4} Cette étude portait sur 787 patients randomisés à 20 mg/j ou 5 mg/j de rimonabant versus placebo. On a pu observer un pourcentage d'arrêt du tabagisme significativement plus élevé dans le groupe rimonabant 20 mg (36,2%), par rapport aux groupes rimonabant 5 mg (20,2%) et placebo (20,6%). De plus, les patients obèses ont perdu du poids sous rimonabant 20 mg alors que les patients sans surcharge pondérale n'ont pas perdu de poids.

En parallèle, le programme RIO (Rimonabant in Obesity/Overweight) a été démarré comprenant trois études de phase III qui se sont intéressées à l'effet obtenu chez les patients obèses. L'étude RIO-Lipids⁶ a été présentée à l'ACC en mars 2004 (1036 patients avec dyslipidémie et BMI de 27 à 40 kg/m²) puis RIO Europe présenté en août à l'ESC (1501 patients, BMI >30 kg/m² ou >27 kg/m² + un FRCV) et finalement RIO-North America⁷ présentée à l'AHA en novembre 2004 (3040 patients, BMI >30 kg/m² ou >27 kg/m² + un FRCV). Ces études qui représentent un collectif de plus de 6600 patients obèses ont toutes fait état de réductions semblables en termes de poids, de circonférence abdominale, d'amélioration du profil lipidique et de la tolérance au glucose.

L'étude américaine est non seulement la plus grande effectuée à ce jour, mais également la plus longue avec un suivi de deux ans. A noter que 81,4% des sujets étaient des femmes. Après deux ans, 62,5% des patients sous 20 mg de rimonabant ont perdu 5% ou plus de leur poids corporel initial et 33% ont perdu 10% ou plus, ce qui n'a pas été observé sous 5 mg ou sous placebo. Cette perte pondérale

le correspond en moyenne à 8,7 kg et s'est traduite également par une réduction du périmètre abdominal de 8,2 cm (soit environ 1 cm par kg perdu), reflétant la perte de tissus graisseux viscéral et non sous-cutané. On a observé également une augmentation du HDL-C protecteur et de la tolérance au glucose. Ces effets métaboliques observés étaient deux fois plus importants que ceux attendus par la seule perte de poids, suggérant un effet du rimonabant sur le métabolisme indépendant de la perte pondérale.

Toutefois, le gain obtenu a été perdu chez les patients dont le traitement a été interrompu.

Le traitement a été bien toléré dans toutes ces études et les effets secondaires les plus fréquemment rapportés consistaient en nausées, vertiges et infections des voies aériennes supérieures. Il n'y a pas eu d'effets indésirables cardiovasculaires et les scores de dépression et d'anxiété étaient similaires dans tous les groupes.

L'enthousiasme légitime suite à ces résultats doit cependant être tempéré tant qu'on ne dispose pas de données à plus large échelle. En effet, les expériences passées nous ont enseigné la prudence (par exemple, atteintes valvulaires cardiaques sur fenfluramine). Par ailleurs, des études devront encore être réalisées chez les adolescents, afin de juger de l'effet et de la sécurité du produit dans cette population spécifique.

En conclusion, le rimonabant est un médicament très prometteur, porteur de grands espoirs dans la lutte contre le tabagisme, l'obésité et la morbidité/mortalité cardiovasculaire qui y sont associées. Il ne faut cependant pas pour autant oublier la nécessité d'une prise en charge globale mettant principalement l'accent sur de saines habitudes de vie.

4. PRÉVENTION ET RISQUES

En 1994, l'étude **4S** démontrait une diminution de 42% de la mortalité coronaire avec la prescription de simvastatine en comparaison au placebo (4444 patients; 5% versus 8,5%, $p < 0,00001$) chez les patients avec antécédents cardiovasculaires et taux de cholestérol élevé.¹ Ce bénéfice persiste seize ans après l'inclusion du premier patient sans augmentation du risque de cancer comme le montre une analyse publiée cette année.² La fin du XX^e siècle verra le développement de multiples études de prévention primaire (patients sans antécédents mais avec cholestérol élevé) et secondaire (antécédents cardiaques avec ou sans cholestérol élevé) qui vont démontrer le très large bénéfice des statines dans le traitement de la cardiopathie ischémique. Certains auteurs iront jusqu'à les considérer comme la pilule miracle du nouveau millénaire.³ En 2002, la **Heart Protection Study**, dans le cadre de la plus grande étude jamais réalisée avec des statines, démontrera une diminution de 25% de l'incidence des événements coronariens chez des patients à haut risque avec la prescription de 40 mg de simvastatine. Cette étude va permettre d'étendre l'indication des statines aux patients à haut risque cardiovasculaire avec taux normal de cholestérol.⁴ Courant 2004, plusieurs études sur les statines seront présentées. L'étude **REVERSAL** (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) étudiera l'effet des sta-



tines (simvastatine versus pravastatine) par l'analyse de la progression de la plaque d'athérosclérose grâce à l'ultra-son endovasculaire.⁵ Le suivi de 502 patients souffrant d'une cardiopathie ischémique stable va démontrer la supériorité des hautes doses d'atorvastatine sur la progression de la maladie coronarienne. L'étude **PROVE IT-TIMI 22** (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) va utiliser la même approche sur des objectifs cliniques.⁶ La supériorité de l'atorvastatine 80 mg par rapport à la pravastatine 40 mg chez 4162 patients avec syndrome coronarien aigu va être démontrée par une diminution de 17% des événements coronariens majeurs. Il est à noter que la phase Z de l'étude **AtoZ** (Aggrastat to Zocor), utilisant des hautes doses de simvastatine contre un traitement plus conservateur (placebo quatre mois puis simvastatine 20 mg) dans le traitement du syndrome coronarien aigu ne démontrera pas un bénéfice identique.⁷ L'étude **ALLIANCE** (Aggressive Lipid Lowering to Alleviate New Cardiovascular Endpoints) confirme la supériorité de hautes doses d'atorvastatine par l'étude de 2442 patients connus pour une cardiopathie ischémique et un taux de cholestérol élevé.⁸ Les patients ont été randomisés soit dans un groupe traité avec hautes doses d'atorvastatine, soit dans un groupe traité de façon standard (traitement considéré comme approprié selon le médecin traitant). Une baisse significative du taux de LDL sera notée dans les deux groupes (34,3% dans le groupe atorvastatine et 23,3% dans le groupe traitement standard). Une diminution de 17% ($p=0,02$) des événements cardiovasculaires majeurs sera observée dans le groupe traité par hautes doses d'atorvastatine. Les résultats prochains des études **SEARCH** (basse et haute doses de simvastatine) et **TNT** (basse et haute doses d'atorvastatine) permettront de clarifier définitivement la place des fortes doses de statines. Il sera alors important que les experts internationaux se positionnent, en considération des potentiels effets indésirables (myopathies) et du coût d'une telle stratégie.

Le 30 septembre 2004, la firme pharmaceutique Merck annonce le retrait du marché du rofécoxibe (Vioxx®). Il s'agit d'un inhibiteur sélectif de la cyclooxygénase 2 que la FDA (Food and Drug Administration) avait approuvé en 1999 pour le traitement des douleurs aiguës et chroniques. Ce retrait fait suite aux résultats de l'étude **APPROVE** (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx) dans laquelle 3,5% des 2600 patients investigués dans le cadre d'une étude de prévention des cancers colorectaux avec 25 mg de rofécoxibe ont présenté des complications cardiovasculaires majeures (infarctus myocardique ou accident vasculaire cérébral), alors que ces événements ne seront observés que dans 1,6% des patients du groupe placebo ($p < 0,001$). Très récemment, dans une publication «rapide on-line» du journal *Lancet*, une équipe de Berne a confirmé le risque de l'emploi du rofécoxibe par l'intermédiaire d'une méta-analyse regroupant 20 742 patients de dix-huit études randomisées et onze études observationnelles.⁹ Les auteurs affirment que cette molécule aurait dû être retirée du marché en 2000 déjà à la lumière des résultats de l'étude **VIGOR** qui démontrait un excès d'événements cardiovasculaires dans le groupe des patients traités avec le rofé-

coxibe.¹⁰ Juni et coll. affirment dans leur article du *Lancet* qu'il existe peu d'évidence pour que les résultats de l'étude VIGOR soient dus à des effets cardioprotecteurs du naproxène contre lequel le rofécoxibe était testé comme s'en défendent les promoteurs du Vioxx®. Cette étude ainsi que l'éditorial qui l'accompagne critiquent vigoureusement le processus de contrôle des médicaments, impliquant la FDA et les firmes pharmaceutiques, qui ont été défailants dans ce cas.¹¹ Merck a répondu à ces publications dans une lettre détaillée disponible sur son site remettant en cause la méthodologie utilisée par l'équipe du Dr Juni.¹² Quelle morale doit-on, nous les prescripteurs, retirer de cette histoire? Probablement que la fable de Jean de La-fontaine de «l'hirondelle et les petits oiseaux» y répondra mieux que quiconque.¹³

5. QUI BÉNÉFICIERA D'UN DÉFIBRILLATEUR AUTOMATIQUE?

Le défibrillateur automatique implantable (DAI) est devenu incontournable dans les atteintes cardiaques à haut risque de mort subite. A partir d'un «appareil exotique», il s'est développé un outil presque quotidien. Rappelons que dans l'étude MADIT II¹ publiée en 2002, le DAI avait montré un effet bénéfique sur la mortalité (31% de réduction), après un infarctus du myocarde, chez des patients avec une fraction d'éjection < 30% (le temps moyen de randomisation après l'infarctus était de 1,5 an). Les recommandations² éditées par les trois grandes sociétés américaines (ACC, AHA, NASPE) furent adaptées en conséquence. Dans les années qui suivirent, ces recommandations (postinfarctus et insuffisance cardiaque) n'ont pourtant pas été suivies à la lettre en Europe. Nous voyons deux raisons à cela: d'une part une certaine fatalité acceptée concernant la mort subite et d'autre part le souci d'implanter beaucoup pour sauver peu. Les études citées ci-après nous permettront peut-être de mieux déterminer quel patient doit bénéficier d'un DAI.

L'étude DINAMIT (présentée en mars à l'ACC, non publiée) évalue l'efficacité du DAI versus un traitement médical optimal chez des patients ayant présenté récemment un infarctus myocardique (40 jours postinfarctus). Les résultats ne montrent pas de différence entre les deux groupes sur la mortalité globale. Il y a cependant une réduction significative de la mortalité par arythmie (50% de réduction), dans le groupe des patients avec DAI. Cette différence est annulée par l'augmentation de la mortalité d'origine non arythmique. DINAMIT est donc la première étude s'adressant à des patients dans le postinfarctus immédiat, mais elle ne montre pas de bénéfice sur la mortalité globale.

L'étude DEFINITE³ évalue l'implantation prophylactique d'un DAI versus un traitement médical optimal, chez des patients présentant une cardiomyopathie dilatée d'origine non ischémique. Les résultats montrent que l'implantation d'un DAI réduit significativement le nombre de mort subite par arythmie, mais l'absence de réduction significative de la mortalité globale.

Dans la troisième étude (SCD-HeFT, présentée en mars à l'ACC, non publiée) ont été inclus des patients avec une



insuffisance cardiaque de classe NYHA 2-3, une cardiopathie ischémique ou non ischémique et une fraction d'éjection inférieure à 35%. La population a été divisée en trois groupes: DAI, amiodarone ou placebo. Seul le groupe DAI a montré une réduction significative de la mortalité globale.

En conclusion, ces nouvelles études tempèrent l'engouement provoqué par les études MADIT I et II^{1,4} et nous montrent que la symptomatologie (NYHA) est finalement presque plus prédictive que la fraction d'éjection. A l'heure actuelle, à la lumière des études récentes, l'indication au DAI doit être discutée de cas en cas. Des techniques nous permettant de mieux identifier les patients à haut

risque, en particulier en prévention primaire, seront les bienvenues.

CONCLUSIONS

Avec les directives de pratique clinique (guidelines) publiées durant l'année écoulée, la prise en charge du patient atteint de cardiopathie devrait devenir plus claire et plus simple, et nos acquisitions thérapeutiques 2004 devraient être convaincantes, tout du moins nous l'espérons, afin que tous les patients bénéficient d'une prise en charge optimale. ■

Bibliographie 1

- 1 Shibata MC, Flather MD, Böhm M, et al. Study of the Effects of Nebivololol Intervention on Outcomes and Re-hospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS). Rationale and design. *Int J Cardiol* 2002; 86: 77-85.
- 2 Felker GM, Adams KF, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as risk factor in a therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 959-66.
- 3 Bruggink-André de la Porte P, Van Wijngaarden L, Pruijssers C, Van Veldhuisen H. Prevention of (re)hospitalisation for heart failure and/or mortality by a nurse and physician-directed intervention in addition to a strong primary care system (DEAL-HF). ESC Congress 2004, Munich. Abstract 2979.

Bibliographie 2

- 1 Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-5.
- 2 Moore T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: Long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1910-3.
- 3 Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Loth S. Respiratory disturbance index: An independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 81-6.
- 4 Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adult (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
- 5 Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 735-41.
- 6 Milleron O, Pillier R, Foucher A, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: A long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004; 25: 728-34.
- 7 Ziegler MG, Mills PJ, Loreda JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of CPAP and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2001; 120: 887-93.
- 8 Pepperell JC, Ramdas Singh-Dow S, Crosthwaite N, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: A randomised paral-

lel trial. *Lancet* 2002; 359: 204-10.

- 9 Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive-sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: Effects of CPAP treatment. *JACC* 1999; 34: 1744-9.
- 10 Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Sommers VK. Obstructive sleep apnea: Implication for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 290: 1906-14.

Bibliographie 3

- 1 Flegal KM, Carrol MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288: 1723-30.
- 2 World Health Organization Obesity and overweight facts, http://www.who.int/hpr/NPH/docs/gs_obesity.pdf (accédé nov 2004).
- 3 Pokpin BM, Gordon-Larsen P. The nutrition transition: Worldwide obesity dynamics and their determinants. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28 (Suppl. 3): S2-9.
- 4 STRATUS-US, présentation orale ACC mars 2004.
- 5 Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 501-8.
- 6 RIO-Lipids, présentation orale ACC mars 2004.
- 7 RIO-North-America, présentation orale AHA nov. 2004.

Bibliographie 4

- 1 Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
- 2 Strandberg TE, Pyörälä K, Cook TJ, et al., 4S Group. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 2004; 364: 771-7.
- 3 Brown MS, Goldstein JL. Heart attacks: Gone with the century. *Science* 1996; 273: 377-8.
- 4 Heart Protection Study Collaboration Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- 5 Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al., REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with

moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-80.

- 6 Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1494-504.
- 7 De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al., A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: Phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307-16.
- 8 Koren MJ, Hunninghake DB, on behalf of the ALLIANCE investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1772-9.
- 9 Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: Cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; novembre: early online publication.
- 10 Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al., VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8.
- 11 Horton R. Vioxx, the implosion of Merck, and after-shocks at the FDA. *Lancet* 2004; novembre: early online publication.
- 12 http://www.merck.com/statement_2004_1105/lancet.pdf
- 13 de Lafontaine J. Livre I - Fable 8.

Bibliographie 5

- 1 Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83.
- 2 Guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia Devices. *JACC* 2002; 40: 1703-19.
- 3 Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 2151-8.
- 4 Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.