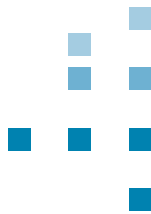




# Echos de l'AHA 2008\*

## Le coup de tonnerre de JUPITER, la confirmation du prasugrel, le (vieux) cœur des ados obèses



Rev Med Suisse 2009 ; 5 : 482-5

### E. Schaerlig

Eric Schaerlig  
Cedos international  
23, rue Gourgas, 1205 Genève

### CRP-ULTRASENSIBLE, STATINE ET CHOLESTÉROL

Le clou de cette édition 2008 de l'AHA aura été assurément la présentation des résultats de l'étude JUPITER.<sup>1</sup> Or, question de clou, ça peut faire mal quand on l'enfoncé. D'autant que l'auteur principal de l'étude, Paul Ridker, du Brigham and Women's Hospital à Boston, s'évertue à l'enfoncer depuis de nombreuses années. Et qu'il semble cette fois être parvenu à ses fins, mais à quel prix : son étude a d'emblée suscité des turbulences qui s'annoncent vigoureuses, et une controverse qui ne va laisser personne indifférent.

Disons tout d'abord que cette étude multicentrique, randomisée et en double aveugle contre placebo, puise ses racines dans une constatation qui taraude Paul Ridker depuis dix ans : le fait selon lui que la moitié des infarctus et des ac-

cidents vasculaires cérébraux touchent des individus qui sont apparemment en bonne santé, et qui ont en tout cas des chiffres de cholestérol-LDL plasmatique en dessous du seuil à partir duquel une intervention est recommandée. Or, a-t-il constaté également depuis des années, ces patients-là, victimes «apparemment en bonne santé» d'accidents cardiovasculaires, présentent un taux sanguin relativement élevé en protéine C réactive dite ultrasensible (hsCRP), un marqueur biologique de l'inflammation dont la méthode de mesure relève d'un brevet en mains de Paul Ridker. D'où l'hypothèse – pour ne pas dire l'obsession – du chercheur de Boston : arriver à montrer que si l'on arrive à faire baisser le taux de hsCRP, on en retire un bénéfice sur le plan cardiovasculaire.

### Pour une prévention primaire ?

Comme des études antérieures avaient montré qu'une statine permettait d'améliorer le taux sanguin de ce marqueur de l'inflammation, l'étude JUPITER a tenté de faire coup double. Traiter des sujets apparemment sains avec une statine – bien qu'a priori leur taux de cholestérol-LDL ne le justifiait pas – afin de voir si cela se traduisait, en plus de l'abaissement du taux de hsCRP, par des avantages significatifs sur le plan cardiovasculaire.

C'est ainsi que cette étude a été lancée en février 2003, et qu'elle a porté sur 17 802 patients dans 1315 centres de 26 pays. Ces individus (deux tiers d'hommes âgés de plus de 50 ans, et un tiers de femmes de plus de 60 ans) devaient avoir un taux plasmatique de cholestérol-LDL normal ou bas (inférieur à 1,3 g/l ou 3,4 mmol/l), et une hsCRP plasmatique égale ou supérieure à 2 mg/l. La moitié des sujets allaient recevoir chaque jour 20 mg de rosuvastatine, alors qu'un placebo devait être administré à l'autre groupe. A noter que cet essai clinique a justement été financé par AstraZeneca, fabricant de la rosuvastatine.

Tout au long de l'étude, les chercheurs ont enregistré dans chacun des deux groupes les événements cardiovasculaires majeurs (infarctus, AVC, revascularisation, hospitalisation pour angor instable, ou décès dû à une cause cardiovasculaire) qui constituaient ensemble le critère d'évaluation primaire (*primary endpoint*), tout en mesurant en parallèle ce que devenaient les taux de cholestérol et de CRP ultrasensible.

Or en mars dernier, après un suivi médian de 1,9 an et maximal de cinq ans, coup de tonnerre : le Comité indépendant de surveillance et de sécurité attaché à JUPITER, chargé d'inventorier dans le temps le nombre d'événements cardiaques étant survenus dans les deux groupes, tire la sonnette d'alarme. Il exige des investigateurs qu'ils mettent sans délai un terme à leur étude. Les événements cardiaques majeurs étaient en effet considérablement plus nombreux dans le groupe placebo.

### Des résultats spectaculaires...

Les spécialistes impatients de découvrir à l'AHA 2008 les résultats détaillés de JUPITER n'auront pas été déçus. Car les chiffres dévoilés par Paul Ridker en personne, et publiés simultanément dans le *New England Journal of Medicine* (*N Engl J Med*), sont spectaculaires : diminution de 54% du nombre d'infarctus et de 48% des attaques cérébrales pour les patients traités avec la rosuvastatine, ainsi qu'une diminution de 46% du nombre des patients ayant nécessité une revascularisation. Mais surtout – quoique ce ne fût qu'un objectif secondaire de l'étude – diminution de 20% du nombre de décès, toutes causes confondues !

Ces résultats s'accompagnent de chiffres également impressionnants à propos de ce qui constituait la clé de l'étude, à savoir les taux sanguins de la CRP ultrasensible ou du cholestérol-LDL : on constate en effet qu'ils ont pratiquement été divisés par deux. Cela pourrait signi-

\* Scientific sessions 2008, American Heart Association (AHA), La Nouvelle-Orléans, 9-13 novembre 2008.

1 Justification for the Use of statins in Prevention: an International Trial Evaluating Rosuvastatin.



fier, en ce qui concerne le taux de cholestérol, que la limite à partir de laquelle un traitement hypolipémiant est recommandé pourrait – théoriquement – devoir être une nouvelle fois revue à la baisse, du moins pour une telle population.

C'est en tout cas l'avis recueilli sur place auprès du Pr François Mach, médecin-chef du Service de cardiologie des Hôpitaux universitaires de Genève (HUG). «On a de bonnes raisons de penser que sur la base des résultats de l'étude JUPITER les sociétés de cardiologie vont prochainement recommander, pour une population présentant quelques risques cardiovasculaires, de mesurer systématiquement la CRP ultrasensible comme marqueur d'une inflammation vasculaire de l'athérosclérose, et en cas d'élévation anormale de proposer un traitement à base d'une statine», nous a-t-il déclaré à la Nouvelle-Orléans. «Ce d'autant plus que l'efficacité d'un traitement à base de statine a été déjà bien démontrée, dans de nombreux essais cliniques sur plus d'un demi-million de patients, et moyennant une très faible incidence d'effets secondaires peu dangereux, essentiellement des douleurs musculaires», a-t-il ajouté.

### ... aux critiques, puis au doute

Mais par-delà l'enthousiasme que suscitent ces résultats, et quelques critiques secondaires touchant par exemple à la notion très relative de «patients en bonne santé» (qui avaient par exemple un indice de masse corporelle de 28 en moyenne, dénotant d'un certain embonpoint), ou au nombre plus élevé de nouveaux diabètes relevés dans le groupe statine, l'étude JUPITER soulève une question qui ne manquera pas d'embarrasser à la fois médecins et responsables des systèmes de santé. Il s'agit essentiellement de la difficulté d'appliquer de tels résultats. Car si l'on se met à abaisser le taux de LDL à partir duquel on se met à traiter les patients, cela signifie soigner brusquement – dans l'ensemble des pays développés – plusieurs dizaines de millions d'individus supplémentaires. En Suisse, à plus de 800 francs par an et par patient pour 20 mg de rosuvastatine quotidiens, la facture risque d'être plus que salée...

Or, comme le souligne l'éditorial du *N Engl J Med* publié simultanément à l'annonce des résultats, il aura fallu, en 1,9 an, traiter 120 patients pour prévenir un seul événement inclus dans le critère d'évaluation primaire. Le calcul est alors vite

fait: le coût correspondant avoisinerait chez nous les 190 000 francs. Pire, lorsqu'on applique cette notion de *number needed to treat* (NNT) aux chiffres de mortalité, on voit que, sur une période de cinq ans, il faudrait traiter 423 patients pour éviter un seul décès.

Un grand quotidien américain a même calculé que si les enseignements de JUPITER étaient appliqués systématiquement aux Etats-Unis, le budget annuel de la santé serait alourdi de près de 10 milliards de dollars! Cerise – noire – sur le gâteau: si l'on souhaite en outre évaluer la CRP ultrasensible chez tous les hommes de plus de 50 ans ou les femmes de plus de 60 ans, cela ajoutera encore au coût de l'opération, même si cette mesure de la hsCRP ne représente qu'une dizaine de francs par individu.

Le dilemme va donc être douloureux. Sauf si l'on pouvait atteindre des résultats analogues avec une statine moins chère, ou un générique. Mais là on se heurte à la cruelle réalité des études cliniques et de leur financement, car il est malheureusement très improbable qu'un essai clinique de référence puisse un jour en apporter la preuve. Faute de sponsor, tout bêtement...

Cela dit, on pourra toujours rétorquer que le problème du coût du médicament pose la question de savoir quel prix la société est d'accord de payer pour éviter un événement cardiovasculaire, générateur lui aussi de dépenses importantes. Il reste enfin que, comme l'a aussi relevé sur place le Pr François Mach, «agir soi-même sur certains facteurs de risque cardiovasculaires majeurs, par exemple en arrêtant de fumer, en surveillant son poids ou en augmentant son activité physique, permet aussi de diminuer le taux de CRP – de même que les maladies cardiaques – sans avoir recours à un traitement médicamenteux. Des mesures simples qui permettraient d'éviter de trop charger les coûts de la santé».

### LE PRASUGREL S'IMPOSE

Comme le syndrome coronarien aigu est toujours en bonne place à l'AHA 2008, il fut à nouveau question de l'arrivée en force du prasugrel d'Éli Lilly et Daiichi Sankyo, après sa percée l'année précédente avec l'étude TRITON-TIMI 38 (cf. *Rev Med Suisse* 2008;4:434-5). Et cela bien que certaines des nouvelles études clés sur ce médicament aient déjà été

présentées au congrès de la Société européenne de cardiologie, en septembre dernier à Munich.

Les études et les commentaires relatifs à cette nouvelle molécule pouvaient d'autant moins passer inaperçus que les bus navettes qui véhiculaient les congressistes entre leurs hôtels respectifs et le centre de congrès portaient sur tout leur flanc droit une immense publicité verte originale: «COMING SOON: *Effient (prasugrel) tablets*»! Pour profiter de l'audience exceptionnelle que leur offrait ce congrès (plus de 25 000 participants), les fabricants du prasugrel (dont «Effient» on l'aura compris sera le nom commercial outre-Atlantique) avaient décidé en effet de prendre les devants, confiants sans doute d'obtenir rapidement la sacro-sainte bénédiction de la Food and drug administration (FDA). Le comité consultatif de la FDA a d'ailleurs recommandé à l'unanimité, le 3 février dernier, l'autorisation de mise sur le marché de ce médicament

### Meilleur effet antiagrégant

Ils avaient à vrai dire de bonnes raisons d'être optimistes, malgré la tendance croissante de la FDA à y regarder par trois fois avant d'autoriser la mise sur le marché d'un nouveau médicament, et encouragés en outre par l'avis favorable qu'a émis l'Agence européenne des médicaments (EMA), l'homologue européen de la FDA. Non seulement parce qu'au précédent congrès de l'AHA, à Orlando, l'étude majeure TRITON-TIMI 38 avait déjà montré que leur antiagrégant plaquettaire faisait mieux que son concurrent le clopidogrel, leader du marché, mais aussi parce que depuis lors de nouvelles études confirment que le prasugrel marque décidément des points. On rappellera juste en passant que ces deux médicaments – appartenant à la classe des thiényopyridines – visent à s'opposer à la formation de caillots sanguins en bloquant le récepteur P2Y<sub>12</sub> de l'adénosine diphosphate, dont dépend l'une des chaînes de réactions menant à l'agrégation plaquettaire.

On se souvient qu'au terme de l'étude TRITON-TIMI 38, qui avait porté dans 30 pays sur plus de 13 000 patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu et qui étaient sur le point de bénéficier d'une PCI (intervention coronarienne percutanée), le prasugrel s'était révélé significativement plus puissant que son concurrent. L'étude avait montré que son action était plus rapide, que son effet antiagrég-



gant était plus consistant que celui du clopidogrel aux doses standard et donc que l'incidence d'un nouvel accident cardiaque en était réduite en conséquence. Les résultats détaillés avaient cependant fait apparaître que l'utilisation de cette nouvelle thiénopyridine se traduisait par un risque de saignement relativement plus élevé, ce qui avait un peu refroidi les enthousiasmes. Cet aspect n'était d'ailleurs pas entièrement surprenant, s'agissant d'un antiagrégant plaquettaire. Au demeurant, la proportion de patients concernés par de tels saignements (un peu plus de 2%) restait assez modeste, donc pas trop préoccupante.

### Contre la thrombose de stent

Depuis lors, toutefois, les chercheurs ont repris les chiffres de cette étude, les ont décortiqués, et se sont efforcés d'en tirer la substantifique moelle en cherchant dans quelle mesure certaines de ses caractéristiques avaient peut-être été sous-estimées, ou certains de ses résultats prêtés à confusion. Avec à l'arrivée des découvertes intéressantes, qui renforcent désormais la valeur clinique potentielle de cette nouvelle molécule.

Les investigateurs du groupe TIMI se sont par exemple intéressés à la redoutable thrombose de stent, l'une des principales complications en cardiologie interventionnelle, en comparant les vertus des deux antithrombotiques chez les patients ayant reçu un ou plusieurs stents. Les résultats de cette sous-étude sont impressionnants : ils montrent que le prasugrel a permis en général de réduire de 52% le risque de thrombose de stent, comparé au clopidogrel, plus exactement de 64% en présence d'un stent actif (*drug eluting stent*) et de 48% en présence d'un stent métallique (*bare metal stent*). Le prasugrel s'est par ailleurs révélé supérieur chez les patients courant le risque le plus élevé, à savoir ceux chez qui avaient été posés des stents plus longs, ou des stents placés sur des lésions de bifurcation.

### Les diabétiques gagnants

Une autre analyse complémentaire de TRITON-TIMI 38 qui a largement alimenté les discussions est celle qui a concerné la sous-population des diabétiques, qui constituaient une partie non négligeable

de la population étudiée puisqu'ils représentaient 23% des patients. Car en y regardant de près, on constate que ces patients-là n'ont pas été sujets à un saignement plus important sous prasugrel que sous clopidogrel, alors que le bénéfice apporté par la première molécule restait aussi élevé en termes de pouvoir antiagrégant. Il se révèle en effet que sous prasugrel le risque relatif pour le critère d'évaluation principal (décès pour une cause cardiovasculaire, infarctus non fatal ou ischémie cérébrale non fatale) a été réduit de 37% ou de 26% pour ces patients diabétiques, selon qu'ils aient été sous insuline ou non. Des chiffres qu'a publiés à l'automne l'organe officiel de l'AHA, *Circulation*, sous la signature de Stephen Wiviott du groupe TIMI. S'agissant de patients qui nécessitent le plus puissant antithrombotique possible vu leur risque cardiovasculaire élevé, il devient évident que le prasugrel leur sera destiné en priorité.

On s'est aussi intéressé, à l'AHA 2008, à la façon dont avait été pratiquée l'introduction percutanée du stent réparateur. Ce fut le travail d'Anthony Dalby, de Johannesburg, qui ajoute encore de l'eau au moulin du prasugrel. On sait en effet que la PCI peut se pratiquer soit par voie radiale (au niveau de l'avant-bras), soit par voie fémorale. Or cela n'est pas équivalent en termes de risque d'hémorragie, point crucial dans la comparaison prasugrel-clopidogrel. Les résultats présentés à la Nouvelle-Orléans montrent en effet que la majorité des patients de l'étude TRITON-TIMI 38 avaient subi une insertion au niveau de l'artère fémorale, et que l'autre voie d'accès – privilégiée par de nombreux opérateurs en Europe – provoquait de 70% à 80% moins d'hémorragies.

### Un bel avenir

Vaste débat, en résumé, que la FDA devait arbitrer en principe dans les semaines qui suivaient. Or ce n'est pas fini, puisque les fabricants du prasugrel viennent de lancer une nouvelle étude clinique de phase III, multicentrique randomisée et en double aveugle, dans 800 hôpitaux de 35 pays, baptisée TRILOGY.<sup>2</sup> Il s'agit d'un essai clinique qui devrait concerner jusqu'en 2010 plus de 10 000 patients, et qui va comparer à nouveau le clopidogrel et le prasugrel, mais cette fois sur des patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu pour lesquels il n'est

pas envisagé une angioplastie, et qui seront donc traités selon une approche purement médicamenteuse.

Quoi qu'il arrive, et pour autant que l'on tienne compte de tous les éléments réunis par ces diverses études, les spécialistes interrogés à l'AHA 2008 ne doutent pas que le prasugrel soit promis à un bel avenir.

## LES ADOLESCENTS OBÈSES AURAIENT DÉJÀ UN CŒUR DE VIEUX !

De nombreuses études touchant de près ou de loin à la diététique étaient également au programme de ce congrès AHA 2008. On peut citer brièvement une étude entreprise par Damian McCall, de la Queen's University à Belfast, qui a mis en évidence la proportionnalité entre la quantité de fruits et légumes consommés quotidiennement et le bénéfice obtenu sur la fonction vasculaire. Ou cette autre étude randomisée en double aveugle de Diane Mc Kay, de la Tufts University à Boston, qui a conclu aux bénéfices de la consommation quotidienne de tisanes d'hibiscus sur la pression artérielle. Ou encore ce travail de l'Université de Harvard, qui a définitivement fait un sort aux suppléments vitaminés, dont il a clairement démontré l'inutilité dans la prévention des maladies cardiovasculaires, au terme d'une étude également randomisée en double aveugle.

Mais c'est l'étude d'une équipe du Missouri, qui a particulièrement retenu l'attention, en raison sans doute de son caractère symbolique. Elle n'était pas sans rappeler en effet le bon vieux proverbe selon lequel «on a l'âge de ses artères». Car c'est bien là l'enseignement de l'étude alarmante qu'a présentée à La Nouvelle-Orléans Geetha Raghuvier, professeur de pédiatrie à l'École de médecine de Kansas City (Université du Missouri).

### Comme s'ils avaient 45 ans

Le but de cette étude était de mesurer par ultrasonographie l'épaisseur intima-média des parois de l'artère carotide chez des adolescents obèses, afin d'évaluer leur risque cardiovasculaire. Cette mesure fait déjà partie chez l'adulte, on le sait, des tests visant à évaluer l'athérosclérose infraclinique, afin de l'introduire dans les modèles prédictifs d'un futur accident cardiaque ou cérébral. L'épaisseur d'un tel dépôt athéromateux s'est

2. Targeted platelet inhibition to clarify the optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes.



en effet révélée constituer un bon facteur de risque supplémentaire d'un tel accident cardiovasculaire.

Un total de 70 adolescents (dont 36 filles) âgés de 10 à 16 ans se sont prêtés à l'expérience. Leur indice de masse corporelle (IMC) allait de 19 à 31, et 57% d'entre eux avaient un IMC supérieur au 95<sup>e</sup> centile. Il a également été procédé chez ces jeunes à la mesure du cholestérol-LDL. En comparant alors tant l'épaisseur du dépôt d'athérome que leur taux de cholestérol à ceux de la population adulte, les chercheurs sont arrivés à la constatation stupéfiante qu'il leur semblait avoir affaire à des sujets de 45 ans. Les artères de ces ados affichaient ainsi 30 ans de plus que leur passeport!

On ne sait pas encore si en perdant du poids et en faisant de l'exercice ces ados pourront retrouver des chiffres plus normaux. Mais en attendant une autre

étude présentée à La Nouvelle-Orléans pourrait permettre de l'espérer. Entreprise par une équipe allemande de Leipzig, elle a tenté de voir si une activité physique régulière, déjà à cet âge, avait un effet positif sur la capacité régénératrice des cellules souches endothéliales circulantes du sang, facteur favorable en termes de prévention cardiovasculaire.

### Résultat spectaculaire

Ces chercheurs ont ainsi enrôlé les élèves de neuf classes de cinquième et sixième années, qu'ils ont suivis durant une année. Deux classes étaient des classes dites de sport, alors que les autres suivaient un programme scolaire normal. Trois des sept classes traditionnelles ont continué leur programme normal (deux heures de gym par semaine), alors que les quatre autres étaient soumises chaque jour à 45 minutes de gym, dont 15

minutes d'effort d'endurance. Quant aux deux classes spéciales «orientées sport», elles ont servi de référence.

Les résultats présentés à La Nouvelle-Orléans sont intéressants, car ils montrent que les élèves des classes traditionnelles soumis à un programme sportif plus intense voient leur taux de cellules souches endothéliales grimper de 69%, alors qu'il ne bouge pas chez les élèves qui poursuivent leur programme habituel. Mais l'étude montre aussi que ceux qui sont les champions du taux de cellules souches circulantes sont en fait les élèves des classes spéciales qui ont poursuivi leur horaire «orienté sport».

C'est doublement la preuve, relèvent les chercheurs de Leipzig, que l'exercice physique permet déjà à cet âge de pratiquer une bonne prévention cardiovasculaire.

