

## E. Schaerlig

Eric Schaerlig  
Cedoss international  
Rue Gourgas 23  
1205 Genève  
ericschaerlig@cedossinternational.com

Rev Med Suisse 2010; 6: 2151-2

Les 27 500 participants au congrès 2010 de l'ESC auront eu l'embarras du choix, parmi les quelque 4500 communications qui faisaient le point sur les avancées récentes de la cardiologie. Des nouvelles perspectives de lutte contre l'hypertension artérielle aux effets sur le cœur des activités sportives de pointe, en passant par les divers aspects de la cardiologie interventionnelle ou encore la confirmation des promesses thérapeutiques des cellules souches, l'éventail des nouveautés fut, cette année encore, d'une richesse remarquable.

Choix évidemment subjectif de notre part, trois autres thèmes majeurs ont particulièrement attiré notre attention. A commencer par la fibrillation auriculaire (FA), qui bénéficie brusquement d'un intérêt exceptionnel, et qui a fait l'objet d'une avalanche de travaux à ce congrès. Il faut dire que ce trouble du rythme propre aux oreillettes – pathologie naguère un peu ignorée, même de la part du corps médical – semble affecter un nombre toujours grandissant d'individus, avec parfois des conséquences très graves. C'est ce qu'a rappelé une étude australienne de grande envergure, présentée à Stockholm par Prashantan Sanders et Christopher Wong, du Centre de recherche cardiovasculaire au Royal Adelaide Hospital, et qui montre que sur une période de quinze ans le nombre d'hospitalisations dues à une fibrillation auriculaire a augmenté dans leur pays de plus de 200%. S'agissant d'un trouble du rythme cardiaque affectant plus d'un individu sur dix au-delà de 80 ans, et dont la prévalence est directement liée au vieillissement de la population, ce chiffre constitue un «véritable signal d'alarme pour les médecins et les autorités de santé» ont estimé les auteurs.

\* Société européenne de cardiologie (Stockholm 28 août-1<sup>er</sup> septembre 2010).

1 Real life global survey evaluating patients with atrial fibrillation.

## Echos de l'ESC 2010\*

## Fibrillation auriculaire, rush sur les anti-agrégants plaquettaires, omniprésence de la génétique

## Un AVC sur cinq dû à une fibrillation auriculaire

De plus, il apparaît que ces patients ne sont peut-être pas traités de façon idéale. C'est ce qui ressort du registre international «RealiseAF»,<sup>1</sup> qui regroupe dans 26 pays plus de 10 000 individus dits «de la vraie vie» (par opposition aux patients hospitalisés), et dont les résultats préliminaires ont été présentés à Stockholm. Ainsi que l'a expliqué Gabriel Steg (Hôpital Bichat, Paris), principal auteur de l'étude, il s'avère en effet non seulement que la FA n'est pas contrôlée chez plus de quatre patients sur dix (41%), mais aussi que «les deux stratégies mises en œuvre, contrôle du rythme ou de la fréquence, ne sont pas très efficaces. On n'obtient un rythme sinusal que dans 26% des cas, et même quand on renonce à retourner en rythme sinusal, on n'arrive pas à ralentir tous les patients. La FA est une pathologie beaucoup plus grave que ce que l'on perçoit habituellement», a conclu le cardiologue français.

Or, la fibrillation auriculaire pourrait devenir l'une des priorités de santé publique de ces prochaines années. Certaines projections indiquent par exemple que ce seront près de neuf millions d'Européens qui pourraient en souffrir en 2020. Quand on sait que ce trouble du rythme peut entraîner – outre le décès immédiat – l'accumulation de sang dans l'oreillette et la formation de caillots susceptibles de provoquer un accident vasculaire cérébral (un AVC sur cinq découlerait d'une fibrillation auriculaire), on peut comprendre que le volet économique de cette «épidémie en devenir» soit lui aussi inquiétant.

## L'ablation par cathéter à l'honneur

L'urgence de la situation n'a donc pas échappé à la Société européenne de cardiologie, qui a rendu publiques à Stockholm ses nouvelles recommandations cliniques (guidelines) sur le sujet. A remarquer que c'est la première fois qu'elle se distance de ses homologues américaines en définissant ses propres recommandations, en raison des divergences qui séparent les deux

continents en termes de pratiques cliniques ou de choix thérapeutiques. Parmi les nouveautés 2010, relevons que l'ablation par cathéter figure désormais en tête – avant même le recours à un médicament – des interventions recommandées face à une fibrillation auriculaire paroxystique, autrement dit passagère mais récurrente.

On rappellera que cette intervention, pour laquelle Medtronic a proposé ces dernières années plusieurs innovations majeures, consiste à introduire un cathéter jusqu'au cœur, grâce auquel on va détruire les tissus de l'oreillette gauche là où débouchent les veines pulmonaires. Le but visé étant de supprimer la transmission à l'oreillette des signaux électriques indésirables, source de la fibrillation.

Deux modes d'ablation permettent aujourd'hui d'atteindre ce but, qui font intervenir soit le froid intense, soit la chaleur (par le biais de radiofréquences). La première technique, la cryoablation, est apparue il y a environ cinq ans comme une solution de remplacement de celle qui prévalait depuis le début des années 2000, à savoir l'utilisation ponctuelle des radiofréquences au moyen d'une électrode isolée. Elle met en œuvre un ballonnet rempli d'azote liquide qui prolonge le cathéter, et qui va «brûler» par le froid tout le pourtour de l'arrivée de la veine, d'où un gain de temps. Quant à l'autre technique apparue depuis lors, elle reprend les ondes radioélectriques à haute fréquence mais en mettant en jeu des électrodes multiples, disposées sur une sorte de boucle. Le choix entre ces deux techniques est laissé au praticien, car dans les deux cas on arrive à cautériser les bords de l'embouchure de la veine pulmonaire, qui sera ainsi déconnectée de l'oreillette.

## LE RUSH SUR LES ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES

Autre sujet que n'ont pas manqué de relever les observateurs attentifs : on assiste depuis peu à une course effrénée aux nouveaux antiagrégants plaquettaires, dans le sillage du clopidogrel (Plavix), dont les ventes, l'année passée, ont généré près d'un mil-

liard de dollars ce qui a évidemment de quoi aiguïser les appétits. D'autant que l'étoile du clopidogrel pâlit de jour en jour. Non seulement en raison de l'arrivée sur le marché du prasugrel d'Eli Lilly (Efient), suite aux résultats très clairs de l'étude clinique TRITON-TIMI 38<sup>2</sup> qui démontrait l'efficacité et la rapidité d'action supérieures du prasugrel. Mais aussi parce que, depuis lors, on a compris pourquoi l'efficacité du clopidogrel n'était pas au rendez-vous chez une proportion parfois importante de patients. Il s'avère en effet que, dans la mesure où le clopidogrel – comme les autres thiénopyridines – a besoin d'être transformé en agent actif au niveau hépatique, le profil génétique du patient joue un rôle fondamental. Et notamment – en ce qui concerne le clopidogrel – le fait que le cytochrome P450 ait en l'occurrence une fonction réduite, due à la présence de l'allèle CYP2C19.

Or, le prasugrel n'est pas concerné par cette variabilité génétique, pas plus que le tout nouveau concurrent du clopidogrel, le ticagrelor d'AstraZeneca (Brilinta), dont la supériorité et la rapidité d'action ont aussi été attestées récemment au terme de l'étude multicentrique internationale randomisée et en double aveugle PLATO,<sup>3</sup> entreprise sur plus de 18 000 patients.

C'est sans doute pourquoi, dans ses toutes nouvelles recommandations relatives aux antiplaquettaires à utiliser lors d'une revascularisation, la Société européenne de cardiologie a désormais inclus tant le prasugrel que le ticagrelor parmi les molécules de classe I, «traitement clairement bénéfique, utile et efficace».

## Novartis aussi

Mais Eli Lilly et AstraZeneca ne sont pas les seules pharmas à logner vers ce marché colossal, estimé pour dans dix ans à quelque 15 milliards de dollars. On a par exemple rappelé à Stockholm que le canagrelor (The Medicines Company), le premier antagoniste injectable du récepteur P2Y12 de l'ADP impliqué dans l'action des plaquettes, avait certes été mis en veilleuse l'année dernière après des résultats décevants dus en partie à des erreurs de méthodologie, mais qu'il n'avait pas dit son dernier mot. Et surtout qu'un autre mastodonte – Novartis – s'apprêtait à entrer dans la danse. La firme suisse a en effet acheté à la société de biotechnologie américaine Portola Phar-

maceuticals les droits mondiaux de commercialisation de l'elinogrel, un autre inhibiteur direct du récepteur de l'ADP P2Y12. Cette molécule est destinée à une administration soit orale, soit intraveineuse, cette dernière option constituant un avantage non négligeable en cas de revascularisation d'urgence.

Il est sans doute trop tôt pour estimer les chances de cette dernière molécule, mais les résultats préliminaires présentés à l'ESC, au terme de l'essai clinique de phase II baptisé «INNOVATE-PCI», augurent bien du futur essai de phase III que Novartis va sponsoriser, sur une durée de 30 mois, et qui concernera 24 000 patients. «Nous ne pouvons toutefois pas savoir à ce stade comment cette molécule se comparera aux nouveaux prasugrel ou ticagrelor», a admis l'investigateur principal d' INNOVATE-PCI, Sunil Rao, de Chapel Hill (Etats-Unis).

Les paris sont donc ouverts. La seule certitude est que l'avènement de ces (trop ?) nombreuses molécules va permettre de réduire encore plus la mortalité liée au syndrome coronarien aigu, qui a déjà connu une baisse magistrale depuis une dizaine d'années, grâce aux progrès spectaculaires de l'angioplastie.

## LA GÉNÉTIQUE PARTOUT

Le bon sens nous le soufflait depuis longtemps, dame ; mais les données épidémiologiques récentes, comme diverses études présentées à Stockholm, en apportent désormais la preuve concrète : par-delà le style de vie et les comportements alimentaires ou tabagiques, le profil génétique d'un individu peut grandement influencer à la fois son risque cardiovasculaire et les chances de succès de tel ou tel médicament.

A commencer par le fait d'être un homme ou une femme, ce qui – par-delà les clichés habituels relatifs au tabagisme ou au stress professionnel – semble jouer un rôle important. Il apparaît en outre aujourd'hui que les variations dans la composition génétique du chromosome Y – ce que les spécialistes nomment les haplogroupes Y – sont associées à des différences importantes, d'un homme à l'autre, dans le risque cardiovasculaire. C'est ce qu'a montré à Stockholm l'étude de Nilesh Samani, de l'Université de Leicester, qui a porté sur 3000 Britanniques. Elle démontre que les hommes porteurs de l'haplogroupe I – très répandu dans l'est et le nord de l'Europe – ont 55% plus de risque d'avoir une maladie cardiaque.

L'efficacité de tel ou tel médicament dépend aussi du profil génétique de l'individu,

ont rappelé à ce congrès plusieurs études de pharmacogénétique. L'étude Europa, par exemple, menée par Jasper Brugts du Centre médical Erasmus de Rotterdam, a clairement démontré que trois polymorphismes (SNP) particuliers étaient directement associés à l'efficacité d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le péridopril. Au point que 73,5% des patients porteurs de ces SNP bénéficiaient bien du médicament, mais qu'il était inefficace chez les 26,5% restants.

Comme cette problématique s'applique aujourd'hui à de nombreux médicaments, la question de l'opportunité d'éventuels profilages génétiques systématiques, destinés à mieux cibler la thérapeutique, a évidemment donné lieu à Stockholm à quelques débats contradictoires passionnés. La question a notamment été soulevée par Gilles Montalescot (Hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris) et Meinrad Gawaz (Hôpital universitaire de Tübingen, Allemagne) en relation avec le clopidogrel (voir plus haut), inefficace, voire dangereux chez certains patients soumis à une revascularisation. Mais aucun consensus n'a vraiment émergé de la controverse.

Pour l'instant, la FDA se contente d'exiger qu'un avertissement rende les utilisateurs de cet antiagrégant plaquettaire attentifs à cette éventuelle interférence due à leur profil génétique. ■

2 Schaerlig E. Echos de l'AHA 2008. Rev Med Suisse 2009; 5:482-5.

3 Platelet inhibition and patient outcomes.