

# Actualités de l'ACC 2010



P. Attali\*

Atlanta, 14-16 mars 2010

## L'étude ACCORD Lipid

Il s'agit de la branche "lipides" de l'étude ACCORD, dont l'objectif était de déterminer les effets sur les événements cardiovasculaires (CV) de l'association fénofibrate/simvastatine versus simvastatine seule chez les diabétiques de type 2.

L'étude ACCORD a été mise en place pour tester de façon indépendante 3 stratégies médicales de réduction du risque CV chez les patients diabétiques : contrôle strict ou non de la glycémie, réduction intensive de la PA, et modification intensive du profil lipidique.

L'étude ACCORD Lipid a inclus 5 528 patients, dont 2 765 ont été randomisés dans un bras fénofibrate et 2 763 dans un bras placebo. Le critère primaire d'efficacité a été la première occurrence d'un événement CV majeur (IDM non fatal, AVC non fatal, et décès CV).

Les patients éligibles devaient avoir un diabète de type 2 stabilisé depuis plus de 3 mois, avec un taux de HbA1c compris entre 7,5 et 11 %. Ils devaient être à haut risque d'événements CV, c'est-à-dire avoir une atteinte clinique ou infraclinique, ou 2 facteurs de risque ou plus. Le patient devait avoir au moins 40 ans (< 80 ans) et un antécédent clinique d'atteinte CV (prévention secondaire) ou être âgé d'au moins 55 ans et sans antécédent.

Le LDL-c devait être compris entre 0,60 et 1,80 g/l, le HDL-c  $\leq$  0,55 g/l pour les femmes et les Noirs, et  $\leq$  0,5 g/l autrement ; les triglycérides  $\leq$  7,5 g/l en l'absence de traitement, et  $\leq$  4 g/l autrement.

Avant d'être randomisés, tous les participants ont reçu en ouvert 20 à 40 mg/j de simvastatine. Dans le bras fénofibrate, la posologie a été adaptée en fonction du débit de filtration glomérulaire (DFG), de 54 à 160 mg/j. Le suivi moyen a été de 4,7 ans. La population incluse avait en moyenne 62 ans et était constituée de 31 % de femmes. Le taux d'HbA1c était de 8,3 %, l'IMC de 32 kg/m<sup>2</sup>. Le LDL-c moyen s'élevait à 1,01 g/l, le HDL-c moyen à 0,38 g/l, et le taux de triglycérides moyen à 1,62 g/l.

L'étude ACCORD Lipid n'a pas été en faveur de l'association fénofibrate/simvastatine par rapport à la

simvastatine seule dans le but de réduire les événements CV chez la majorité des patients atteints d'un diabète de type 2 avec un HDL-c et des triglycérides proches des valeurs normales (HR = 0,92 ; IC<sub>95</sub> : 0,79-1,08 ; p = 0,32).

Les analyses en sous-groupes, qui suggèrent une hétérogénéité dans la réponse à l'association thérapeutique selon le sexe et la présence d'une dyslipidémie significative, justifient de plus amples investigations.

## Commentaires

Pourquoi ce résultat est-il neutre ? La puissance de l'étude peut être en défaut, car, si le taux d'événements sous placebo choisi dans le calcul de l'effectif a été validé (2,41 % par an), le suivi moyen a été légèrement plus court (4,7 ans au lieu de 5,6). L'analyse de l'intervalle de confiance montre sa position en majeure partie du côté favorable, avec une réduction de 21 %, effet de taille conséquente. Deux études antérieures (BIP, avec le bésafibrate, et FIELD, avec le fénofibrate) avaient également été négatives, et seule l'étude HHS, avec le gemfibrozil, avait montré un résultat positif (HR : 34 %, p = 0,02). La pertinence clinique de l'étude reste importante, d'autant plus que le contrôle strict de la glycémie et de la PA est remis en cause actuellement. Un autre résultat majeur est la bonne tolérance à la fois musculaire et hépatique de l'association simvastatine/fénofibrate.

## Étude ASPIRE

En dépit d'avancées thérapeutiques majeures, l'IDM reste associé à une morbi-mortalité augmentée. Après un IDM, la réduction de la fonction systolique du VG est associée à une augmentation du remodelage du VG, de la mortalité et de l'insuffisance cardiaque. Les IEC diminuent le risque de décès ou d'insuffisance cardiaque chronique chez ces patients, et les ARA II en sont une alternative établie.

\* Service de cardiologie, CHRU de Strasbourg.

Aliskiren, le premier inhibiteur direct de la rénine, bloque le SRAA à son origine, et, surtout, possède l'avantage de bloquer l'augmentation compensatrice de l'activité rénine plasmatique induite par les IEC et les ARA II. Ainsi, l'addition d'aliskiren à un traitement incluant un IEC ou un ARA II pourrait potentiellement être avantageuse.

L'étude ASPIRE avait pour but de tester l'hypothèse selon laquelle l'adjonction d'aliskiren (75 mg, avec titration jusqu'à 300 mg/j) au traitement standard, incluant un inhibiteur du SRA, diminuerait le remodelage du VG chez les patients atteints d'un IDM à haut risque.

Le critère primaire d'évaluation a été la variation du VTSVG. Les critères secondaires incluaient, entre autres, un critère composite de critères cliniques d'efficacité.

Les patients ont été inclus 1 à 6 semaines après leur IDM, et ils devaient être traités de façon stable depuis au moins 2 semaines avec au moins un IEC ou un ARA II, mais pas les deux, à posologie optimale. Ils devaient également avoir une FEVG inférieure à 45 % et une surface d'infarctus supérieure à 20 % (détermination centralisée). Le suivi a été de 36 semaines et 672 patients ont obtenu deux échographies exploitables.

L'ajout d'aliskiren au traitement médical standard optimal, incluant un IEC ou un ARA II, n'a pas amélioré le bénéfice en termes de remodelage ventriculaire ( $\Delta$ VTS aliskiren  $4,4 \pm 16,8$  ml versus  $3,5 \pm 16,3$  ml, NS) et a même été associé à une plus grande fréquence d'effets adverses. Ces résultats ne sont pas en faveur de l'évaluation de l'aliskiren dans une grande étude de morbi-mortalité concernant cette population de post-IDM à haut risque.

## Commentaires

Il s'agit d'un essai explicatif entrepris pour tester l'hypothèse qu'un blocage intense du SRA diminuerait les répercussions à moyen terme d'un IDM sur le remodelage du VG. Le remodelage du ventricule gauche à 6 mois est-il un bon critère de substitution ? Oui, comme cela a été montré dans l'évaluation des autres bloqueurs du SRA. En fait, le résultat négatif de cette étude est une flèche de plus contre l'association de deux bloqueurs du SRA. Dans une autre indication, le haut risque vasculaire, l'étude ONTARGET nous avait aussi montré qu'associer 2 bloqueurs du SRA (un IEC et un ARA II en l'occurrence) n'était pas une bonne idée, tant en termes d'efficacité que, surtout, de tolérance.

## Étude INVEST

Les objectifs de pression artérielle chez les diabétiques coronariens ont été revus à partir de l'étude INVEST, en comparant l'association vérapamil/trandolapril versus aténolol/trandolapril.

Les recommandations actuelles concernant le traitement de l'HTA des patients diabétiques préconisent de maintenir la PAS en dessous de 130 mmHg. Cette position est mise en avant car il n'y a pas de valeur seuil pour la PA et le risque continue à bien décroître dans la zone de normalité. Cependant, les preuves en faveur d'une baisse de la PAS sous 130 mmHg font défaut, et particulièrement chez les patients diabétiques atteints de maladie coronaire.

L'étude INVEST (n = 22 576) a inclus des patients à la fois coronariens et hypertendus qui ont été randomisés en 3 bras : vérapamil SR + trandolapril + HCTZ, ou aténolol + HCTZ + trandolapril, ou trandolapril pour tous les patients diabétiques. L'objectif de l'analyse était de déterminer les effets CV d'une réduction de la PAS dans la cohorte de patients coronariens atteints de diabète.

Les patients diabétiques (n = 6 400) ont été regroupés selon la PAS moyenne obtenue sous traitement : contrôle strict (35 %) < 130 mmHg, contrôle usuel (31 %)  $\geq$  130 jusqu'à < 140 mmHg et absence de contrôle (34 %)  $\geq$  140 mmHg.

Les caractéristiques de base différaient pour l'âge moyen (âge > 70 ans dans le bras non contrôlé : 36 versus 29 % et 32 %, respectivement pour le contrôle strict et le contrôle usuel), le sexe (59 % de femmes versus 51 % et 54 %), AVC (11 versus 8,4 et 8,5 %), et l'atteinte rénale (5 versus 3,6 et 2,4 %).

Comme l'on pouvait s'y attendre, les patients diabétiques dont la PAS n'était pas contrôlée avaient le pire pronostic. En revanche, le contrôle strict de la PAS n'a pas été associé à une amélioration du pronostic CV par rapport au contrôle usuel. Une PAS inférieure à 115 mmHg a été associée à une augmentation du risque de décès. Les auteurs ont conclu en demandant s'il n'était pas temps de remettre en question les objectifs de PA plus bas chez les patients diabétiques coronariens.

## Commentaires

Il s'agit d'une analyse secondaire préspecifiée à valeur exploratoire insuffisante pour remettre en question les recommandations. Cependant, lors de l'ESH 2009, des réserves avaient été émises quant au risque d'un contrôle trop strict de la PA chez

le diabétique. Par ailleurs, les résultats de l'étude ACCORD-BP, présentés également à l'ACC, n'ont pas montré l'intérêt d'une stratégie de contrôle strict de la PA chez des patients diabétiques à haut risque, dans un contexte de bon contrôle glycémique (0,89, IC<sub>95</sub> : 0,73-1,07).

Une réponse possible à la question soulevée par les auteurs pourrait être du même ordre que celle

donnée pour le contrôle glycémique : prudence chez les patients diabétiques à haut risque, surtout s'ils sont coronariens, et contrôle plus strict chez le patient jeune avec un diabète découvert récemment et, a priori, indemne d'une pathologie artérielle. Une fois de plus, l'art médical doit compléter les données de la science : l'adaptation individualisée du traitement à son patient semblerait être la meilleure option ! ■