UNE REVUE MENSUELLE DU GROUPE IMPACT MEDICOM
SEPTEMBRE 2019 N°30 ISSN 2425-7249

Supplément

Cordiam

Recommandations Coeur, Diabète, Métabolisme

Ce supplément a été réalisé avec le soutien institutionnel de SANOFI

Attention ceci est un supplément d'études publiées dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises. Le contenu a été réalisé sous la seule et entière responsabilité des auteurs, du coordinateur et du directeur de la publication. Sanofi n'est pas intervenu dans le choix des auteurs et dans le contenu des articles. De ce fait, la responsabilité de Sanofi ne saurait être engagée.

www.e-cordiam.fr

ÉDITORIAL

Les infographies de CORDIAM : une nouvelle approche didactique des essais cliniques majeurs

Les grands essais cliniques randomisés constituent la pierre angulaire des progrès cliniques en cardiologie. Pourtant, il est souvent difficile d'en avoir une vue synthétique permettant d'en apprécier les principaux résultats en un simple coup d'œil.

C'est précisément le but de ces infographies, dans lesquelles nous avons essayé de faire apparaître d'une manière schématique les caractéristiques essentielles des grandes études récentes : quelles sont les questions principales auxquelles les essais tentent de répondre ? quelles sont les populations étudiées ? quelles sont les réponses obtenues ?

Nous espérons que vous apprécierez ces nouvelles formes de présentation qui, plutôt que de rentrer dans les détails, préfèrent aller droit au but et mettre en exergue les principaux enseignements de chacune des études.

Nicolas Danchin
Rédacteur en chef

Liens d'intérêt : Subventions de recherche : Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Daiichi Sankyo, Eli-Lilly, MSD, Pfizer, Sanofi Honoraires pour conférences/consultance : Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Lilly, MSD, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi, Servier

SOMMAIRE

MALADIE CORONAIRE

03. CANTOS
04. COMPASS
05. FOURIER
06. ODYSSEY
07. REDUCE IT

VALVES

08. EVOLUT R
09. PARTNER 3
10. MITRA - FR

RYTHMOLOGIE

11. AUGUSTUS
12. VEST

DIABÈTE

13. CREDENCE
14. LEADER
15. ÉVOLUTION DE LA MORTALITÉ DES DIABÉTIQUES

Rédacteur en chef
Nicolas Danchin
Rédacteurs en chef adjoints
Michel Farnier
Paul Valensi
Comité éditorial
Nadia Aissaoui
Eric Bonnefoy Cudraz
Serge Boveda
Bertrand Cariou
François Carré
Bernard Charbonnel
Caroline Chong-Nguyen
Yves Cottin
Sébastien Czernichow
Erwan Donal
Laurent Fauchier
Bruno Guerci
Pascal Gueret
Yves Juillière
Jean-François Leclercq
Pascal Leprince
Eloi Marijon
Nicolas Meneveau
Jean-Luc Monin
Alfred Penfornis
Ludivine Perdrix
Etienne Puymirat
Philippe Romejko
Coordination médicale
Paule Guimbail
Coordination du numéro
Angélique Bironneau
Contact commercial
Suzanne Ricard
Tél. : +33 (0)1 47 22 52 20
Direction artistique
Françoise Genton
Impression
Passion Graphic
11 Rue Denis Papin
77680 Roissy-en-Brie
Tél.: 01 83 85 60 88
Origine du papier : Europe
Taux de fibres recyclées : 30%
Ptot : 0,01 KG / tonne

PEFC 10-31-2606 Certifié PEFC pefc-france.org

IMPACT M@DICOM

Cordiam est une publication d'Impact Médicom
N° ISSN 2425-7249
Abonnement : 1 an : 55€
www.e-cordiam.fr
N° de CPPAP : 1121 T 92545
Dépôt Légal : à parution
cordiam@impact-medicom.com
13-15, rue des Sablons
75116 Paris
Tél. : +33 (0)1 47 22 52 20
Fax : +33 (0)1 46 41 05 21
SARL au capital de 30 000€
Directeur de la publication et représentant légal
Patricia Lhote
Associé
Patrick Wahby

Ce supplément ne peut être vendu séparément

L'essentiel de CANTOS*

Un nouvel axe thérapeutique pour l'athérosclérose.

POPULATION TRAITÉE

10 061 patients
Avril 2011 – Mars 2014

Etude mondiale
39 pays

Suivi médian
3,7 ans

CRITÈRES D'INCLUSION

Antécédent d'infarctus du myocarde de plus de 30 jours avec ou sans sus-décalage du segment ST

CRP ultrasensible supérieure à 2mg/l

LDL 0,83 g/L

ÉTUDE RANDOMISÉE EN DOUBLE AVEUGLE

Placebo	Canakinumab 50 mg / 3 mois	Canakinumab 150 mg / 3 mois	Canakinumab 300 mg / 3 mois

CARACTÉRISTIQUES DES PARTICIPANTS

26% femmes 74% hommes	61 ans d'âge moyen	24% Fumeurs	80% Diabétiques

QUESTION 1 :

Est-ce qu'un traitement anti-inflammatoire ciblant l'IL1 beta, en plus d'un traitement habituel diminue le risque cardiovasculaire (mortalité cardiovasculaire, infarctus, AVC) ?

RÉPONSE **OUI**

		Groupe Placebo N=3344	Groupe Canakinumab Toutes doses N=6717	P
Critère primaire	evnt/100 patients	4,50 (535)	3,95 (955)	
Hazard ratio (IC 95%)			0,88 (0,79-0,97)	*0,02*
Infarctus du myocarde	evnt/100 patients	2,43 (292)	2,06 (502)	
Hazard ratio (IC 95%)			0,84 (0,73-0,97)	*0,02*
Revascularisation coronarienne	evnt/100 patients	3,61 (421)	2,53 (605)	
Hazard ratio (IC 95%)			0,70 (0,62-0,79)	*<0,001*
Morts toutes causes	evnt/100 patients	2,97 (375)	2,78 (705)	
Hazard ratio (IC 95%)			0,94 (0,83-1,06)	*0,31*

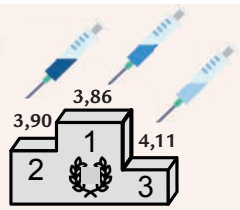
QUESTION 2 :

Y-a-t 'il d'autres effets ?

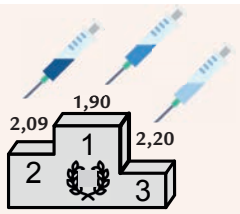
OUI CERTAINS FAVORABLES, D'AUTRES MOINS

		Groupe Placebo N=3344	Groupe Canakinumab Toutes doses N=6717	
Infections fatales ou septicémies	evnt/100 patients/an	0,18	0,31	👎
Cancer mortel	evnt/100 patients/an	0,64	0,45	👍
Arthrite	evnt/100 patients/an	3,32	2,26	👍

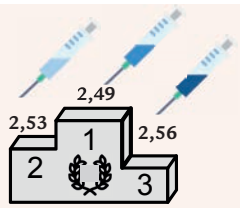
FOCUS SUR LES GROUPES CANAKINUMAB SELON LA DOSE



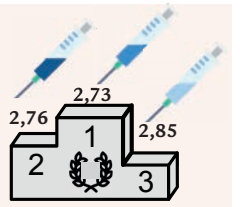
Critère primaire



Infarctus du myocarde



Revascularisation coronarienne



Morts toutes causes

CONCLUSION

Cette étude démontre l'importance de la composante inflammatoire dans la maladie coronaire déclarée indépendamment du cholestérol, et montre l'efficacité d'un traitement anti-inflammatoire ciblé.

*Canakinumab ANtiinflammatory Thrombosis Outcome Study

Ridker PM & Al. NEJM NEngl J Med 2017; 377 : 1119 - 1131

L'essentiel de COMPASS*

Étude de phase III sur un anticoagulant oral non antagoniste de la vitamine K.

POPULATION TRAITÉE

27 395 patients
Mars 2013 – Mai 2016

Étude mondiale
33 pays
602 centres

Durée 23 mois

CRITÈRES D'INCLUSION

Maladie cardiaque ou maladie des artères du cerveau ou des membres inférieurs

Age ≥ 65 ans

Age 18-64 ans

+ 2 facteurs de risques parmi les suivants :

- Fumeur ou tabagisme cessé depuis moins d'un an
- Diabète
- Insuffisance rénale chronique
- Insuffisance cardiaque
- Histoire d'AVC ischémique non lacunaire survenu il y a plus d'un mois

ÉTUDE RANDOMISÉE EN DOUBLE AVEUGLE

Rivaroxaban 5 mg 2x/jour + Placebo 1x/jour	Rivaroxaban 2,5 mg 2x/jour + 100 mg d'acide acétylsalicylique	100 mg d'acide acétylsalicylique 1x/jour + Placebo

CARACTÉRISTIQUES DES PARTICIPANTS

âge moyen 68 ans	22% femmes	37% de patients diabétiques	90% antécédents de maladie coronarienne	27% antécédents d'artérite

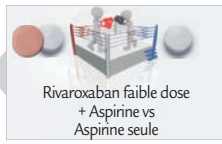
QUESTION 1 : *Peut-on faire mieux que l'aspirine seule en termes de traitement anti thrombotique de fond ?*

QUESTION 1.1 : Un traitement par un anticoagulant seul est-il supérieur à l'aspirine ?

NON

Résultats	Rivaroxaban seul (N=9117)	Aspirine seule (N=9126)	Rivaroxaban faible dose + Aspirine (N= 9152)
Mort cardiovasculaire, AVC ou infarctus du myocarde	448 (4.9)	496 (5.4)	379 (4.1)
AVC ischémique, infarctus du myocarde, ischémie aiguë des membres ou mort d'origine coronaire	397 (4.4)	450 (4.9)	329 (3.6)
AVC ischémique, infarctus du myocarde, ischémie aiguë des membres, décès cardiovasculaire	453 (5.0)	516 (5.7)	389 (4.3)
Décès toutes causes	366 (4.0)	378 (4.1)	313 (3.4)

	Hazard Ratio (95% CI)	*P Value*	Hazard Ratio (95% CI)	*P Value*
Mort cardiovasculaire, AVC ou infarctus du myocarde	-10% 0,90 (0.79-1.03)	*0.12*	-24% 0,76 (0.66-0.86)	*< 0.001*
Décès toutes causes	-3% 0,97 (0.84-1.12)	*0.67*	-18% 0,82 (0.71-0.96)	*0.01*



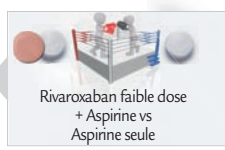
QUESTION 1.2 : L'aspirine associée à un traitement anticoagulant faible dose est-elle supérieure à l'aspirine seule ?

OUI

RÉPONSE OUI

QUESTION 2 : *L'utilisation du Rivaroxaban faible dose + aspirine augmente-t-il le risque hémorragique ?*

	Hazard Ratio (95% CI)	*P Value*	Hazard Ratio (95% CI)	*P Value*
Saignement majeur	1,51 (1.25-1.84)	<0,001	1,70 (1,40-2,05)	<0,001
Saignement mortel	1,40 (0,62-3-15)	*0,41*	1,49 (0,67-3,33)	0,32
Hémorragies cérébrales non fatales	1,69 (0,96-2,98)	*0,07*	1,10 (0,59-2,04)	0,77



RÉPONSE OUI

BILAN

	Rivaroxaban seul (N=9117)	Aspirine seule (N=9126)	Rivaroxaban faible dose + Aspirine (N= 9152)	
Bénéfices net	504 (5,5)	534 (5,9)	431 (4,7)	*P < 0,001*

*Cardiovascular OutcoMes for People using Anticoagulation StrategieS

L'essentiel de FOURIER*

1ère étude de morbi-mortalité avec un anticorps anti PCSK9.

POPULATION TRAITÉE

27 564 patients
Fév 2013 – Janv 2015

Étude mondiale
1 242 sites
49 pays

Suivi médian
2,2 ans

ÉTUDE RANDOMISÉE EN DOUBLE AVEUGLE

CRITÈRES D'INCLUSION

Maladie cardiovasculaire stabilisée (antécédents d'IDM, d'AVC, ou d'artériopathie périphérique symptomatique) et présence de facteurs de risque additionnels;

Traités par statines d'intensité forte ou modérée (avec possibilité d'ajout d'ézétimibe);

Et ayant sous traitement par statine un taux de LDL-C ≥ 0.70 g/l ou de non-HDL-C ≥ 1.00 g/l.

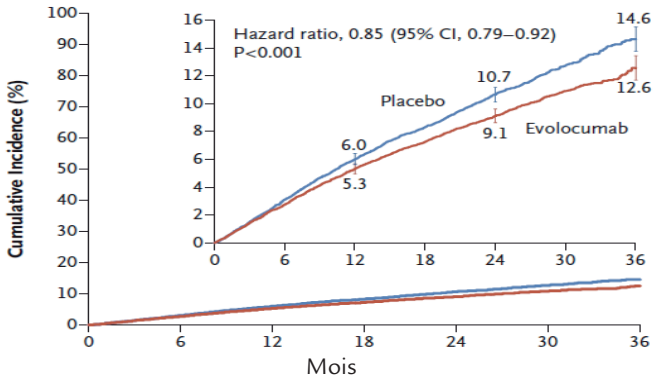
Placebo

Evolocumab sous-cutanée 140 mg / deux semaines ou 420 mg / mois selon les préférences du patient

QUESTION 1 :

Le traitement par évolocumab en plus du traitement médical recommandé réduit-il le risque combiné de décès CV, infarctus du myocarde, AVC, hospitalisation pour angor instable ou revascularisation myocardique ?

Critère primaire d'efficacité

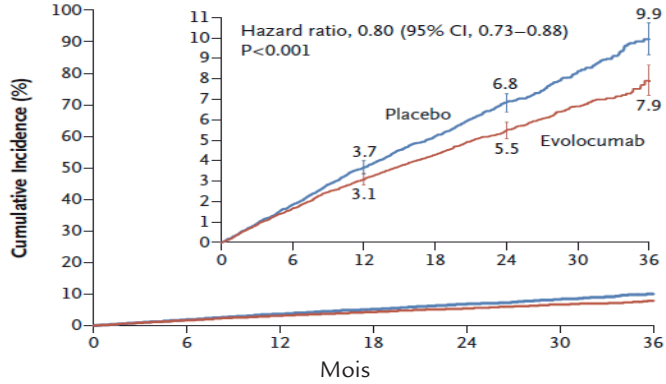


RÉPONSE OUI

QUESTION 2 :

Le traitement par évolocumab réduit-il le risque combiné de décès CV, infarctus du myocarde ou AVC ?

Critère secondaire d'efficacité



RÉPONSE OUI

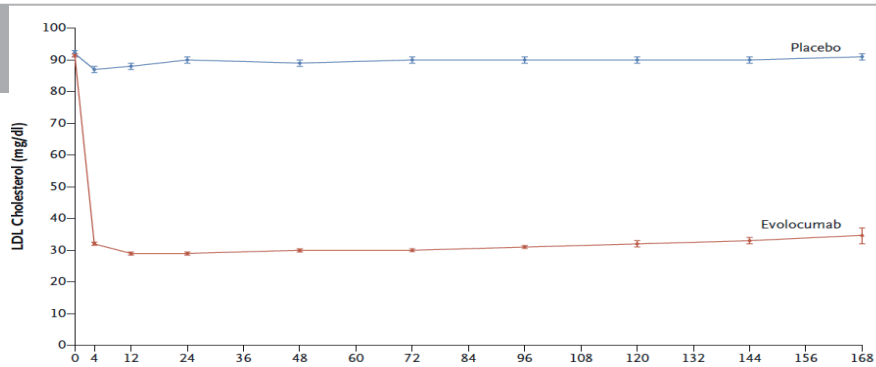
Détail des évènements cliniques

Résultats	Evolocumab (N = 13,784)	Placebo (N = 13,780)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value*
Décès cardio-vasculaire	251 (1.8)	240 (1.7)	1.05 (0.88–1.25)	0.62
Infarctus du myocarde	468 (3.4)	639 (4.6)	0.73 (0.65–0.82)	<0.001
AVC	207 (1.5)	262 (1.9)	0.79 (0.66–0.95)	0.01
Morts toutes causes	444 (3.2)	426 (3.1)	1.04 (0.91–1.19)	0.54

QUESTION 3 :

La réduction du LDL – C reste-t-elle constante ?

RÉPONSE OUI



Différence absolue (mg/dl)	54	58	57	56	55	54	52	53	50
Différence en pourcentage	57	61	61	59	58	57	55	56	54
Valeur de P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*Further cardiovascular OUtcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk

Réf : Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outc

L'essentiel de ODYSSEY Outcomes*

Impact clinique de l'alirocumab après syndrome coronaire aigu.

POPULATION TRAITÉE

- 18 924 patients
- Etude mondiale 57 pays
- Suivi médian 2,8 ans (Nov 2012 – Nov 2017)

CRITÈRES D'INCLUSION

- Patients ayant eu un syndrome coronaire aigu (SCA) entre 1 mois et 1 an avant l'étude
- Paramètres lipidiques non optimaux
- Recevant statine à forte dose

ÉTUDE RANDOMISÉE EN DOUBLE AVEUGLE

Placebo

Placebo

Alirocumab

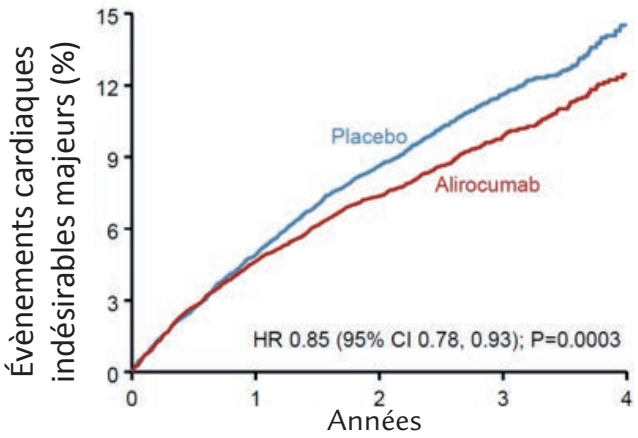
Alirocumab 150 mg toutes les 2 semaines. Dose adaptée en fonction du niveau de LDL

Caractéristiques des participants

25 % femmes 75 % hommes	58 ans d'âge moyen	24 % fumeurs	65 % hypertension	29 % diabétiques

QUESTION 1 :

Après un syndrome coronaire aigu, le traitement par Alirocumab réduit-il les évènements ischémiques coronaires et cérébraux ?



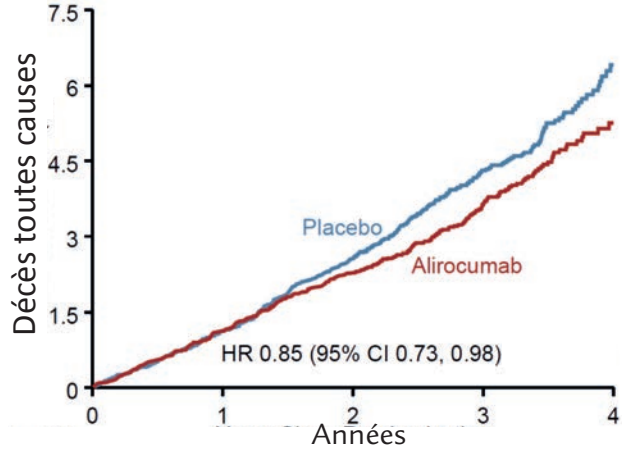
Placebo	9462	8805	8201	3471	629
Alirocumab	9462	8846	8345	3574	653

RÉPONSE OUI

Baisse de risque absolu 1,6 %

QUESTION 2 :

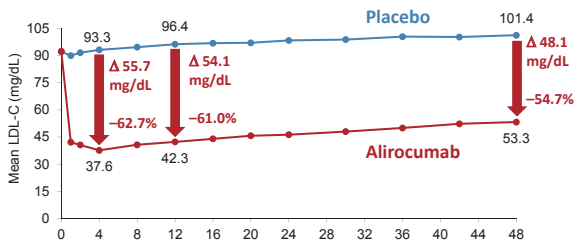
Quel est l'impact sur la mortalité globale ?



Placebo	9462	9219	8888	3898	737
Alirocumab	9462	9217	8919	3946	746

Elle est réduite de 15% (0,6% en valeur absolue)

Comment évolue le LDL-cholestérol sous traitement au fil des années ?



Le LDL-C est considérablement réduit par l'alirocumab. Il augmente légèrement au fil du temps chez tous les patients, un peu plus rapidement dans le groupe alirocumab, ce qui pourrait être lié à l'adaptation posologique en cours de suivi.

CONCLUSION

La très forte baisse du LDL-C produite par l'alirocumab entraîne une diminution des évènements cardio-vasculaires majeurs chez des patients ayant présenté un SCA. L'effet favorable constaté sur la mortalité globale se distingue des études équivalentes menées chez des patients stables.

*Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab

L'essentiel de REDUCE IT

Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl–Intervention.

Bien qu'il s'agisse de données contestées, beaucoup pensent que les eskimos sont protégés de l'athérome par leur régime riche en oméga 3 d'origine marine. Jusqu'ici pourtant, la plupart des études sur la supplémentation en oméga 3 ont été négatives ou contestables sur le plan méthodologique. Qu'en est-il pour REDUCE IT ?

POPULATION TRAITÉE

8 179 patients
2011 – 2016

Etude Monde
11 pays

Suivi médian
4,9 ans

CRITÈRES D'INCLUSION

Prévention secondaire > 45 ans
(70 % de la population)
Prévention primaire de sujets diabétiques
> 50 ans avec ≥ 1 autre facteur de risque

Triglycéridémie à jeun entre 150
to 499 mg/dl (1.69 à 5.63 mmol /L)

LDL-C de 41 à 100 mg/dl (1.06 à 2.59 mmol/L)

ÉTUDE MULTICENTRIQUE RANDOMISÉE DOUBLE AVEUGLE VS PLACEBO

Intention de traiter

EPA
2gr / 2 fois par jour - **4 089 patients**

PLACEBO
Huile minérale - **4 090 patients**

Caractéristiques des participants

29% femmes 71% hommes	64 ans d'âge moyen	30 % en prévention primaire	29,3% diabétiques + facteur de risque	100% sous statine

QUESTION 1 :

Une supplémentation forte en EPA réduit-elle les évènements cardiovasculaires chez les patients en prévention secondaire ou à haut risque cardiovasculaire ayant une hypertriglycéridémie modérée à moyenne ?

	EPA (N=4089)	Placebo (N=4090)	*P*	
Critère Primaire Evènements vasculaires	17,2%	22,0%	<0,001	-25%
Critère secondaire Mortalité CV, infarctus du myocarde ou AVC	11,2%	14,8%	<0,001	-26%
Mortalité cardiovasculaire	4,3%	5,2%	<0,03	-20%
Mortalité globale	6,7%	7,6%	NS	-13%

RÉPONSE **OUI**

QUESTION 2 : *Les Oméga 3 modifient-ils le profil lipidique et les paramètres d'inflammation ?*

Valeurs à 2 ans	EPA (N=4089)	Placebo (N=4090)
Triglycérides (mg/dL)	-18,9%	2,1%
LDL-C (mg/dL)	-0,2%	11,4%
HDL-C (mg/dL)	0,0%	4,2%
hsCRP (mg/L)	-13,9	32,3%

RÉPONSE **OUI**

CONCLUSION

Si ces résultats sont confirmés par les études en cours, un nouveau champ thérapeutique s'ouvre pour la prévention cardiovasculaire.
Nos grands-mères avaient probablement raison... L'huile de foie de morue a des effets magiques.

Réf : Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., P. Gabriel Steg, M.D., Michael Miller, M.D., Eliot A. Brinton, M.D., Terry A. Jacobson, M.D., Steven B. Ketchum, Ph.D., Ralph T. Doyle, Jr., B.A., Rebecca A. Juliano, Ph.D., Lixia Jiao, Ph.D., Craig Granowitz, M.D., Ph.D., Jean-Claude Tardif, M.D., and Christie M. Ballantyne, M.D., for the REDUCE-IT Investigators DOI: 10.1056/NEJMoa1812792*

L'essentiel de EVOLUT R*

TAVI ou chirurgie aortique chez les patients à bas risque.

POPULATION TRAITÉE

1 468 patients

Etude mondiale

Durée
De Mars 2016 à Novembre 2018

CRITÈRES D'INCLUSION

RAC Serré
- Sténose aortique ≤ à 1 cm² OU gradient trans-aortique ≥ à 40 mmHg OU Vmax ≥ à 4 m/s
- Risque opératoire estimé ≤ 3% à 30 jours

ÉTUDE DE NON INFÉRIORITÉ MULTICENTRIQUE RANDOMISÉE OUVERTE

TAVI 734

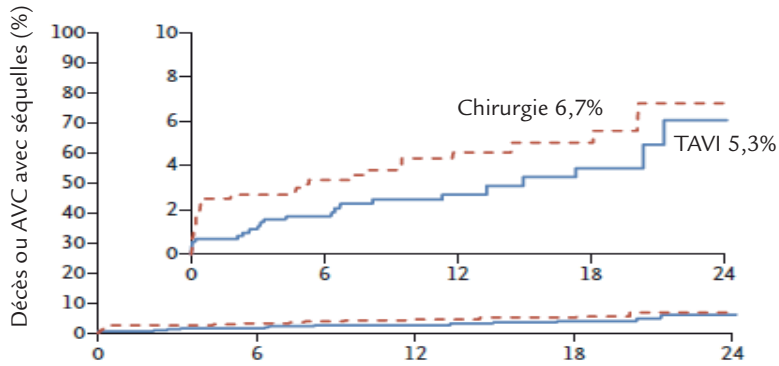
Chirurgie 734

Caractéristiques des participants

35 % femmes	74 ans ± 6	NYHA III ou IV 26%	Diabète 31%	Hypertension 84%	Accident vasculaire cérébral 11%	Gradient valve aortique 47 ± 2

QUESTION 1 :

Le TAVI est-il non-inférieur à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique classique en termes de mortalité ou AVC laissant des séquelles dans une population à bas risque opératoire ?



RÉPONSE OUI

QUESTION 2 :

Le TAVI est-il supérieur sur le risque de décès ou d'AVC à 2 ans ?

	TAVI	Chirurgie
Décès et AVC	5,3%	6,7%

NON, le critère de supériorité n'est pas atteint (P = 0,78)

DONNÉES COMPLÉMENTAIRES

Données complémentaires à 2 ans

	TAVI		Chirurgie
Mortalité	4,5%	⚖	4,5%
Risque d'AVC avec séquelles	1,1%	⚖	3,5%

Données complémentaires à 12 mois

Complications vasculaires majeures	3,8%	⚖	3,5%
Fibrillation atriale	9,8%	⚖	38,3%
Pacemaker	19,4%	⚖	6,7%
Hospitalisation pour IC	3,2%	⚖	6,5%

CONCLUSION

Ces résultats constituent une première étape vers une utilisation beaucoup plus large du TAVI dans le rétrécissement aortique. Le recul est cependant beaucoup trop court pour considérer dès à présent que la technique non-invasive est à même de prendre le pas sur la chirurgie dans les populations à bas risque. Nous n'aurons la véritable réponse que dans 10 à 15 ans !

**Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients Jeffrey J. Popma, et coll. DOI: 10.1056/NEJMoa1816885*

L'essentiel de PARTNER 3*

TAVI ou chirurgie aortique chez les patients à bas risque.

POPULATION TRAITÉE

1 000 patients

Etude mondiale
71 sites

Durée
De Mars 2016 à
Octobre 2017

CRITÈRES D'INCLUSION

- RAC sévère
- Score de risque ST5 < 4%
- Possibilité de TAVI par voie transfémorale

ÉTUDE DE NON INFÉRIORITÉ MULTICENTRIQUE RANDOMISÉE OUVERTE

CRITÈRES D'EXCLUSION

Fragilité clinique
Biscupidie aortique

TAVI (Valve Sapien 3) 496

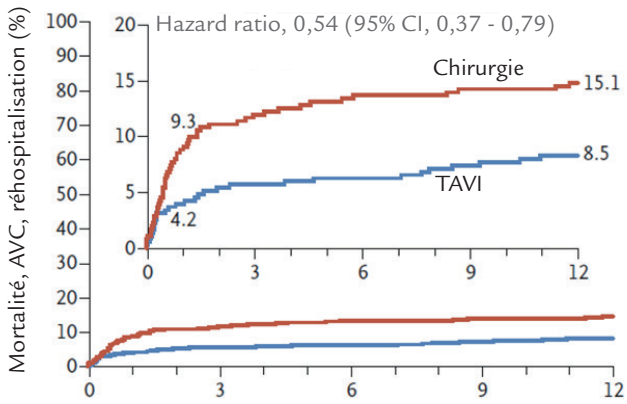
Chirurgie 454

Caractéristiques des participants

31 % femmes	73 ans ± 6	Score STS 1,9±0,6	NYHA III ou IV 28%	Diabète 31%	Ayant eu Un AVC 4%	Gradient valve aortique 48,8 ± 11,8

QUESTION 1 :

Le TAVI est-il non-inférieur ou supérieur à la chirurgie sur le critère principal (mortalité, AVC et réhospitalisation à 1 an) ?



RÉPONSE **OUI,**
P de non infériorité < 0,001
et P de supériorité = 0,001

QUESTION 2 :

Le TAVI est-il supérieur à la chirurgie sur les critères suivants ?

	TAVI	Chirurgie	
Décès ou AVC à 30 jours	1,0	3,3	*Hazard ratio 0,30 (0,11 - 0,83)*
AVC à 30 jours	0,6	2,4	*Hazard ratio 0,25 (0,07 - 0,88)*
Apparition de FA à 30 jours	5,0	39,5	*Hazard ratio 0,10 (0,06 - 0,16)*

RÉPONSE **OUI**

DONNÉES COMPLÉMENTAIRES À 1 AN

	TAVI		Chirurgie	
Classe NYHA II, III, ou IV	17,7	=	16,7	*Pas de différence*
Score de qualité de vie	39,7	=	38,7	*Pas de différence*
Test de marche de 6 minutes	32,2	>	17,1	*Supérieur*

CONCLUSION

Comme pour EVOLUT – R, les résultats de PARTNER 3 montrent que le TAVI n'est pas inférieur à la chirurgie valvulaire aortique chez les patients à bas risque. Ici, les résultats à 1 an sont même meilleurs. Néanmoins, ce n'est qu'avec la durée que nous saurons si le TAVI est susceptible de définitivement remplacer la chirurgie dans cette indication.

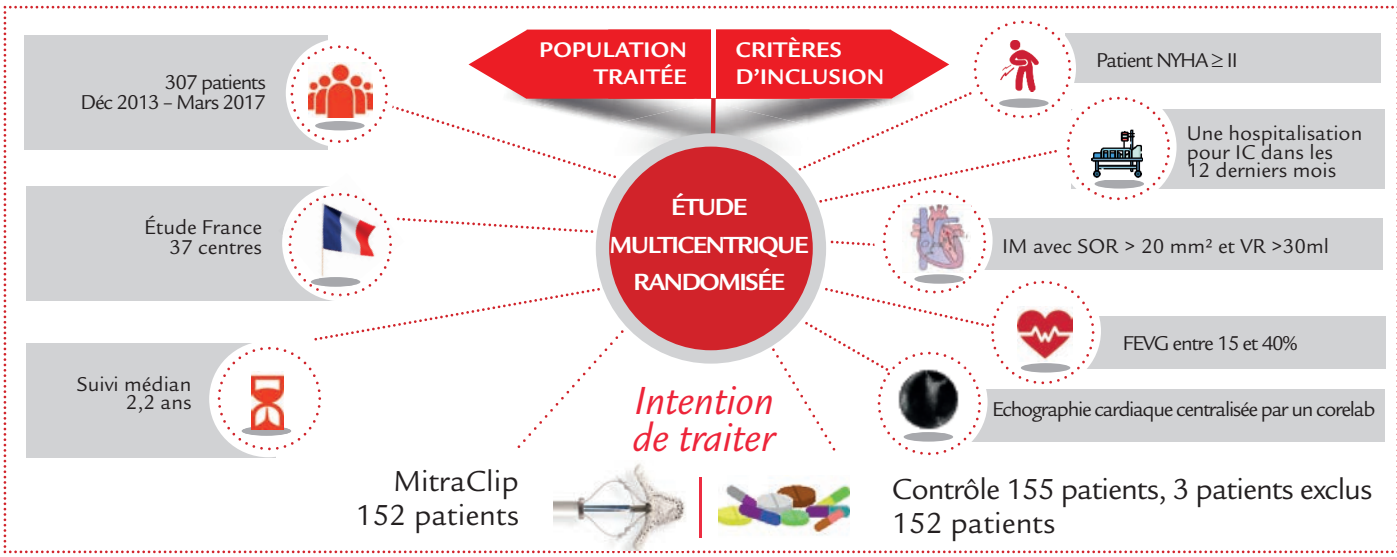
**Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients*
M.J. Mack et coll. DOI : 10.1056/NEJMoa1814052

L'essentiel de MITRA - FR

Évaluation du système de réparation percutanée de valve mitrale MitraClip™ dans la prise en charge des insuffisances mitrales secondaires sévères.

Pourquoi cette étude ?

Chez les patients en insuffisance cardiaque, la présence d'une régurgitation mitrale fonctionnelle est un facteur de mauvais pronostic. Toutefois, on ne sait pas si la correction de l'insuffisance mitrale est susceptible d'améliorer le devenir des patients.



QUESTION 1 :

Est-ce que l'utilisation du MitraClip diminue la mortalité ou le risque d'hospitalisation ?

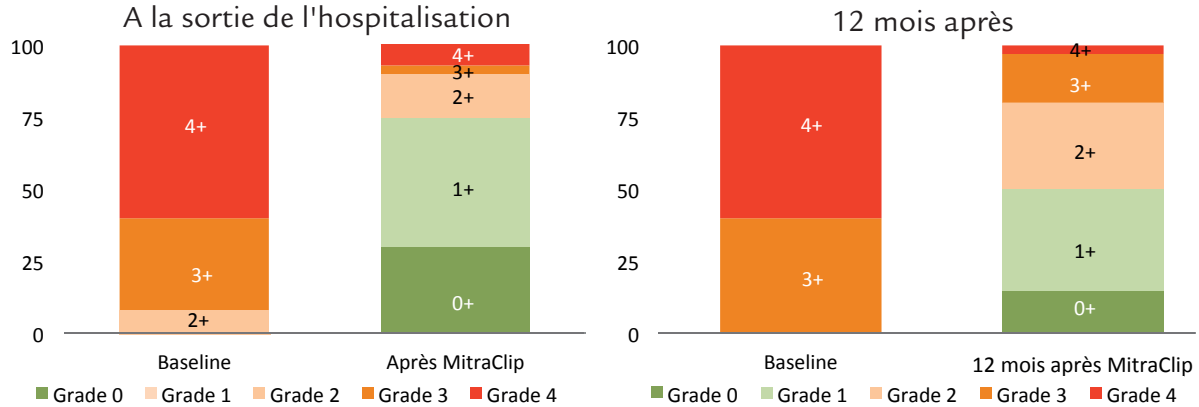
Intention de traiter	MitraClip (n=152)	Contrôle (n=152)	P value
Mortalité toute cause + réhospitalisation pour IC	**54,6%**	**51,3%**	**0,53**
Mortalité toute cause	**24,3%**	**22,4%**	**0,66**
Réhospitalisation pour IC	**48,7%**	**47,4%**	**0,47**

RÉPONSE **NON**

QUESTION 2 :

Le MitraClip réduit-il substantiellement l'insuffisance mitrale ?

Grade de l'insuffisance mitrale



RÉPONSE **OUI**

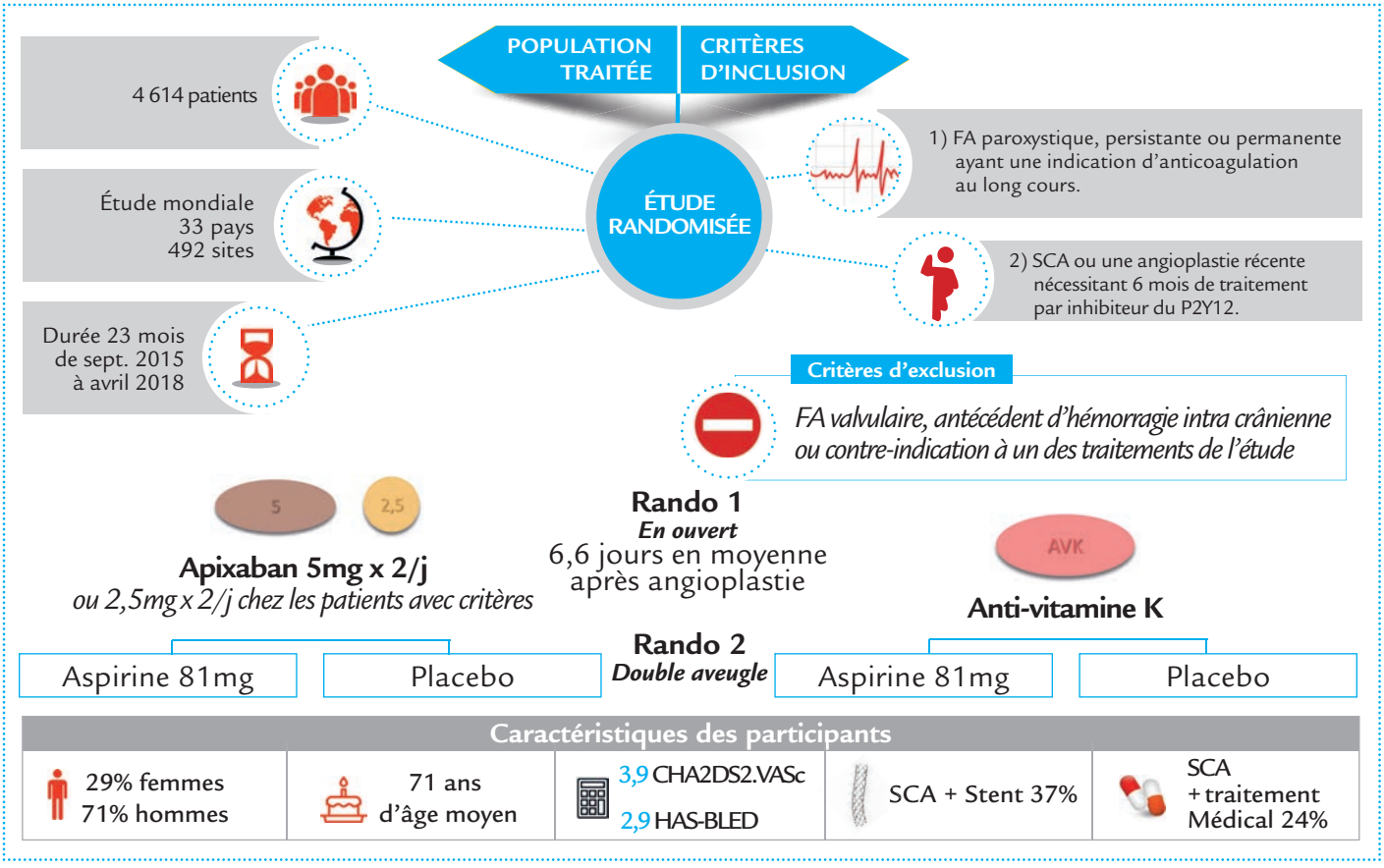
CONCLUSION

En dépit de son efficacité à court et long terme pour diminuer l'importance de la régurgitation mitrale, le MitraClip n'améliore pas le pronostic des patients insuffisants cardiaques. L'insuffisance mitrale secondaire apparaît donc plus comme un témoin de l'aggravation de la maladie sous-jacente que comme directement responsable de son évolution défavorable.

Réf : Obadia JF, Armoiry X, Iung B, Lefèvre T, Mewton N, Messika-Zeitoun D, Cormier B, Berthiller J, Maucort-Boulch D, Boutitie F, Vaz B, Trochu JN, Vahanian A DOI: 10.1056/NEJMoa1805374

L'ESSENTIEL D'AUGUSTUS*

Traitement antithrombotique après un syndrome coronarien aigu ou une angioplastie chez les patients avec une fibrillation atriale.



Caractéristiques des participants

29% femmes 71% hommes	71 ans d'âge moyen	3,9 CHA2DS2.VASc 2,9 HAS-BLED	SCA + Stent 37%	SCA + traitement Médical 24%

QUESTIONS PRINCIPALES

L'apixaban fait-il plus ou moins saigner que les AVK ?

Evènement pour 100 patients	Apixaban	Vitamine K	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Saignements majeurs ou non	24,7	35,8	0,69 (0,58 - 0,81)	<0,001

MOINS

L'aspirine ajoutée aux anticoagulants fait-elle plus saigner qu'un placebo ?

	Aspirine	Placebo	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Saignements majeurs ou non	40,5	21,0	1,89 (1,59 - 2,24)	<0,001

OUI

QUESTIONS SECONDAIRES

Y-a-t-il une différence dans la survenue d'un critère combinant décès et accident ischémique ?

Evènement pour 100 patients	Apixaban	Vitamine K	Hazard Ratio (95% CI)
Décès ou événement ischémique	14,3	15,3	0,93 (0,75 - 1,16)

	Aspirine	Placebo	Hazard Ratio (95% CI)
Décès ou événement ischémique	13,9	15,7	0,89 (0,71 - 1,11)

Apparemment NON

BILAN : L'apixaban entraine moins d'hémorragies que les AVK. L'aspirine en plus du traitement anticoagulant majore le risque de saignement. L'étude n'était pas dimensionnée pour évaluer le risque ischémique avec les différents régimes antithrombotiques. Même s'il n'y a pas de différence significative entre les deux anticoagulants, d'une part, et entre aspirine et placebo, d'autre part, il n'est pas possible de conclure de façon formelle sur l'efficacité antithrombotique des traitements comparés.

*Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation

Réf : Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., and coll. N. England J Med DOI: 10.1056/NEJMoa1817083

L'essentiel de VEST

Vest prevention of Early Sudden death Trial.

POPULATION TRAITÉE

- 2 302 patients
- Etude Monde
- Durée de l'étude : 90 jours

CRITÈRES D'INCLUSION

- Patients > 40 ans
- Ayant eu un infarctus du myocarde à FEVG ≤ 35%

ÉTUDE RANDOMISÉE 2 POUR 1

- **1 524 patients** Port 18h / jour
- **778 patients**

Caractéristiques des participants

	Sexe	Diabète	Fumeur	Hypertension	Age
	72,8%	37,2%	36,9%	65,4%	60,9
	74,7%	31,7%	35,5%	64,6%	61,4

QUESTION 1 :

La life Vest permet-elle de diminuer les morts d'origine rythmique chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche en post infarctus immédiat ?

Morts rythmiques	1,6%	2,4%

Risque relatif : 0,67
Intervalle de confiance 0,37 – 1,21
P = 0,18

RÉPONSE **NON** MAIS...

La différence entre les 2 groupes n'est pas statistiquement significative.

QUESTION 2 :

La mortalité globale est-elle diminuée ?

PROBABLEMENT

Morts toute cause	3,1%	4,9%

Risque relatif : 0,64
Intervalle de confiance 0,43 – 0,98
P (non corrigé) = 0,04

QUESTION 3 :

Quelle est la tolérance de la Life Vest ?

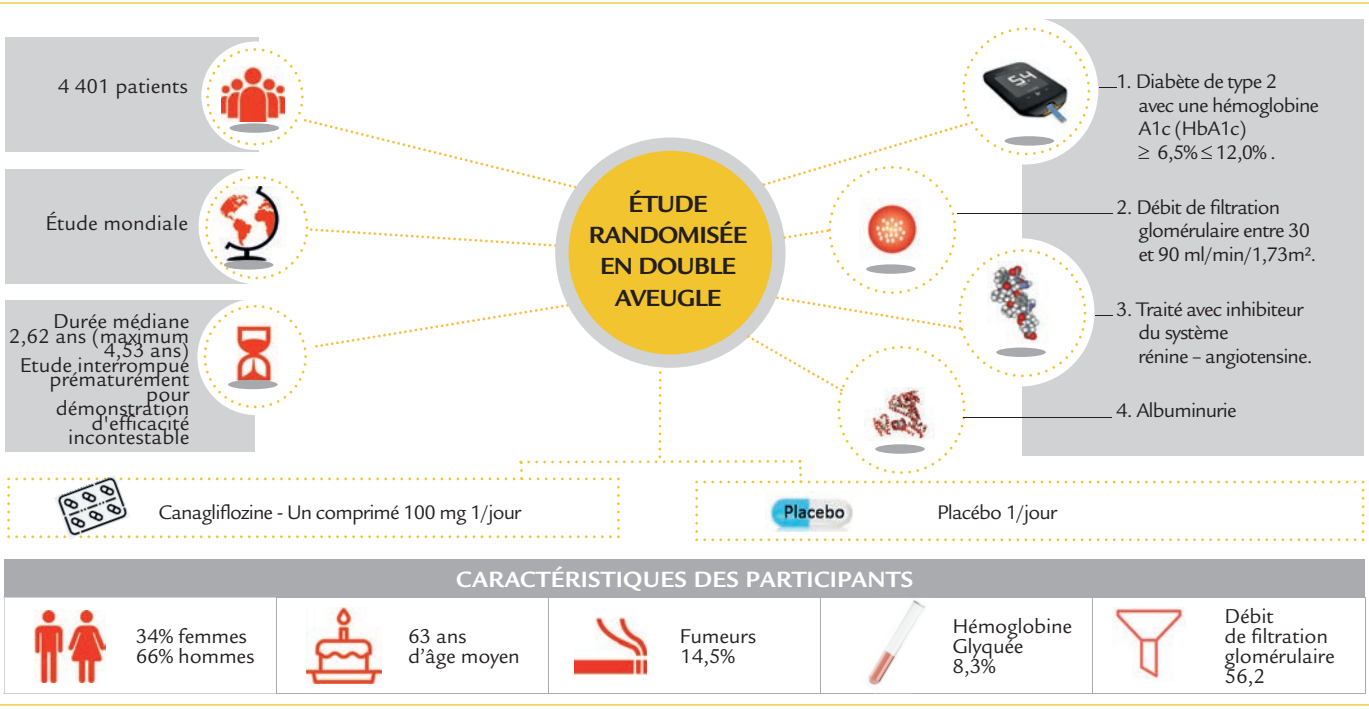
Le temps médian du port de la Life Vest a été de 18h.
1,9% des patients ont reçu un choc.
Les chocs étaient inappropriés chez 9 des 29 patients ayant reçu au moins un choc.

L'étude est formellement négative mais :
Il y a moins de morts dans le groupe Life Vest.
Les morts d'origine rythmique ne sont pas aussi fréquentes qu'attendu et l'étude apparaît donc sous-dimensionnée au regard de la fréquence réelle des événements.
La plupart des décès d'origine rythmique dans le groupe Life Vest sont survenus alors que les patients ne la portaient pas...
Le registre français WEARIT France montre un bien meilleur taux du port de la Veste (23h/jour).

Réf : Jeffrey E. Olgin, M.D., Mark J. Pletcher, M.D., M.P.H., Eric Vittinghoff, Ph.D., Jerzy Wranicz, M.D., Ph.D., Rajesh Malik, M.D., Daniel P. Morin, M.D., M.P.H., Steven Zweibel, M.D., Alfred E. Buxton, M.D., Claude S. Elayi, M.D., Eugene H. Chung, M.D., Eric Rashba, M.D., Martin Borggrefe, M.D., Ph.D., Trisha F. Hue, Ph.D., M.P.H., Carol Maguire, R.N., Feng Lin, M.S., Joel A. Simon, M.D., M.P.H., Stephen Hulley, M.D., M.P.H., and Byron K. Lee, M.D., M.A.S., for the VEST Investigators DOI: 10.1056/NEJMoa1800781*

L'essentiel de CREDENCE*

Impact de la canagliflozine chez les patients diabétiques de type 2 en insuffisance rénale modérée.



CARACTÉRISTIQUES DES PARTICIPANTS

34% femmes 66% hommes	63 ans d'âge moyen	Fumeurs 14,5%	Hémoglobine Glyquée 8,3%	Débit de filtration glomérulaire 56,2

QUESTION 1 :

Chez les patients diabétiques avec insuffisance rénale modérée, la canagliflozine améliore-t-elle le pronostic rénal par rapport à un placebo ?

Evènements /1000 patients	Canagliflozine	Placebo	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Critère principal d'efficacité : insuffisance rénale terminale, doublement de la créatinine ou décès de cause rénale ou cardio-vasculaire	43,2	61,2	0,70 (0,59-0,82)	0,00001
Doublement du taux de créatinine sérique	20,7	33,8	0,60 (0,48-0,76)	< 0,001
Maladie rénale en phase terminale	20,4	29,4	0,68 (0,54-0,86)	0,002
Décès rénal	0,3	0,9	NA	NA
Décès cardio vasculaire	19,0	24,4	0,78 (0,61-1,00)	0,05

RÉPONSE **OUI**

QUESTION 2 :

Chez les patients diabétiques avec insuffisance rénale modérée, la canagliflozine améliore-t-elle le pronostic cardiovasculaire par rapport à un placebo ?

Evènements /1000 patients	Canagliflozine	Placebo	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour IC	31,5	45,4	0,69 (0,57-0,83)	<0,001
Décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC	38,7	48,7	0,80 (0,67-0,95)	0,01
Morts toutes causes	29,0	35,0	0,83 (0,68-1,02)	NA

Commentaire : Pas plus d'amputation ou fracture

RÉPONSE **OUI**

BILAN

L'étude CREDENCE vient apporter une contribution supplémentaire aux nombreuses preuves de l'intérêt clinique des inhibiteurs de SGLT2 chez les patients diabétiques de type 2, avec notamment une réduction importante de la survenue d'insuffisance cardiaque et un effet favorable sur la mortalité cardiovasculaire. Elle renforce les conclusions des études CANVAS et DECLARE en montrant un effet protecteur rénal, y compris, comme ici, chez des patients ayant déjà une fonction rénale altérée à l'inclusion dans l'étude.

V. Perkovic & all. Réf : DOI: 10.1056/NEJMoa1811744

***Evaluation of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants With Diabetic Nephropathy.**

L'essentiel de LEADER*

POPULATION TRAITÉE | **CRITÈRES D'INCLUSION**

9 340 patients

Étude mondiale

Durée de suivi : 3,8 ans

ÉTUDE RANDOMISÉE EN DOUBLE AVEUGLE APRÈS 2 SEMAINES DE RUN-IN SOUS PLACEBO :

- Liraglutide sous-cutané 1,8 mg/jour
- Placebo sous-cutané

Pendant le suivi, adaptation des traitements si HbA1c ≥ 7

Diabétiques de type 2

HBA1c ≥7%

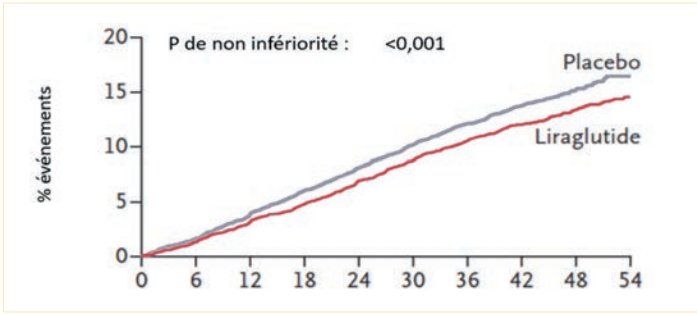
Age ≥ 50 ans avec maladie cardiovasculaire déclarée

Age ≥ 60 ans avec au moins un facteur de risque

QUESTION 1 :

Y-a-t'il un danger cardio-vasculaire à l'utilisation du liraglutide ?

CRITÈRE PRINCIPAL DE JUGEMENT : DÉCÈS CARDIOVASCULAIRE, INFARCTUS NON FATAL OU AVC NON FATAL.



RÉPONSE **NON**

QUESTION 2 :

S'il n'y a pas de danger, peut-il y avoir un effet bénéfique sur le plan cardiovasculaire ?

CONTRÔLE GLYCÉMIQUE ET FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE ÉVALUÉS À 36 MOIS DANS LE GROUPE LIRAGLUTIDE

HbA1c- 0,40 %

Poids - 2,3 Kg

Pression artérielle systolique - 1,2 mm Hg

CRITÈRE PRINCIPAL DE JUGEMENT : DÉCÈS CARDIOVASCULAIRE, INFARCTUS NON FATAL OU AVC NON FATAL.

Décès CV, infarctus, AVC	-13% *(P = 0,01)*
Décès toute cause	-15% *(P = 0,02)*
Décès CV	-22% *(P = 0,007)*
Infarctus	-14% *(P = 0,046)*
AVC	-14% *(P = 0,16) NS*

RÉSULTATS SOUS-GROUPE AVEC MALADIE CARDIO-VASCULAIRE PRÉ-EXISTANTE

Décès CV, infarctus, AVC - 17% (P = 0,007)

RÉPONSE **OUI**

Réf : Marso SP, et al. New Engl J Med 2016; DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

**Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*

L'essentiel d'une enquête sur l'évolution de la mortalité des diabétiques aux USA depuis 30 ans*

Le Lancet vient de publier une grande étude menée aux USA, sur la mortalité des adultes ayant un diabète connu, et son évolution depuis 30 ans.
Les données proviennent d'enquêtes réalisées auprès de 35 000 foyers représentatifs de la population américaine.

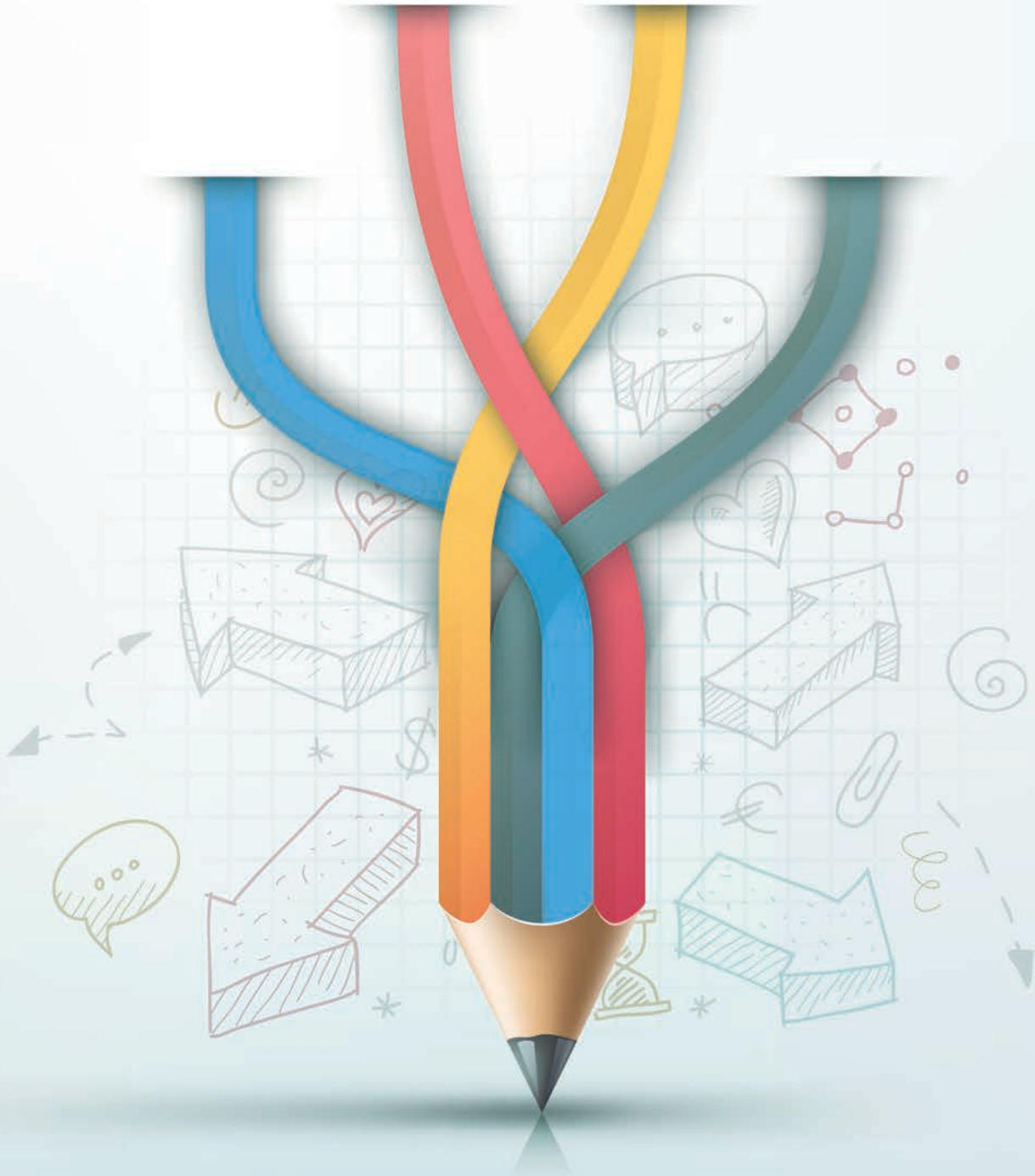
CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

	1985 - 1989	2000 - 2004	2010 - 2014
Population (en millions)	6,2	12,8	21,1
Age moyen (erreur standard)	60,1 (0,4)	59,6 (0,2)	60,6 (0,2)
% Femmes	55%	50%	50%
% IMC			
<25 kg/m²	33,5%	19,5%	15,6%
25–30 kg/m²	38,3%	32,8%	31,4%
>30 kg/m	28,1%	48%	53,3%

RÉSULTATS

Décès (/ 1000 personnes- années)	1988 - 1994	2000 -2004	2010 - 2015
Toutes causes	23,1	21,4	15,2
Cardio-vasculaire	11,0	8,6	5,2
Cancers	4,4	3,8	3,0
Autres	7,7	9,1	7,1

Décès toutes causes (/ 1000 personnes-années)	1988 - 1994	2000 - 2004	2010 - 2015	*p*
20 - 44 ans	5,1	5,3	4,9	*0,7297*
45 - 64 ans	17,5	18,0	13,8	*0,0408*
65 - 74 ans	47,3	37,1	26,5	*<0,0001*
≥ 75 ans	90,0	87,8	68,3	*0,0004*

La prévalence du diabète a considérablement augmenté en moins de 3 décennies aux USA. En parallèle, on observe une baisse de la mortalité cardio-vasculaire (-32%), particulièrement nette chez les plus de 65 ans, mais aussi un recul de la mortalité globale. Cette tendance n'est cependant pas retrouvée chez les jeunes adultes (20-44 ans), où la mortalité reste stable.
Ces progrès spectaculaires s'expliquent vraisemblablement par l'amélioration de la prise en charge du diabète depuis 30 ans, mais suggèrent aussi que les complications cardiovasculaires ne doivent plus être la seule cible chez ces patients.

Réf : Edward W Gregg, Yiling J Cheng, Meera Srinivasan, Ji Lin, Linda S Geiss, Ann L Albright, Giuseppina Imperatore - Lancet 2018; 391: 2430–40