

LES DIX CONTRIBUTIONS LES PLUS SIGNIFICATIVES DE 2005 EN LITTÉRATURE CARDIOLOGIQUE :

la sélection annuelle de l'American Heart Association (« Top Ten »)

H. KULBERTUS (1)

RÉSUMÉ : Comme chaque année, l'American Heart Association (AHA) a publié la liste des dix publications ou présentations scientifiques qui, aux yeux de son comité de sélection, ont été, en 2005, les plus significatives dans le domaine cardiovasculaire, en ce compris les accidents cérébro-vasculaires.

La sélection est, comme chaque fois, assez hétérogène et, outre la qualité des travaux retenus, reflète, d'une part, des préoccupations propres aux États-Unis et, d'autre part, le support que l'AHA désire fournir à des programmes de recherche qui bénéficient de son parrainage. La lecture de cette liste est toutefois toujours riche d'enseignements.

MOTS-CLÉS : Année 2005 – AHA – Cardiologie – Accidents vasculaires cérébraux

INTRODUCTION

Comme chaque année, l'American Heart Association a publié, en même temps que son rapport de 2005, la liste de ce qu'elle appelle les «Top ten in heart disease and stroke research» pour l'année écoulée (1). Il s'agit des dix contributions scientifiques que les experts de l'AHA considèrent comme les plus significatives ou les plus prometteuses dans le domaine des affections cardiaques et cérébrovasculaires. Comme chaque fois, nous pensons utile de porter cette liste à la connaissance de nos lecteurs. La signification des choix opérés par les experts de l'AHA doit évidemment s'interpréter en tenant compte des circonstances particulières de la société médicale américaine.

LISTE DES TRAVAUX CHOISIS

L'INFUSION INTRACORONAIRE DE CELLULES SOUCHES EST BÉNÉFIQUE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'INFARCTUS DU MYOCARDE.

L'étude REPAIR-AMI, dont les résultats furent présentés à l'occasion de la réunion 2005 de l'AHA (13 novembre 2005) (2), a impliqué 204 patients provenant de 17 centres allemands ou suisses. Ces sujets avaient, tous, présenté un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST, subi avec succès une revascularisation par intervention coronaire percutanée (PCI) pri-

THE 2005 AHA SELECTION OF THE «TOP TEN ADVANCES IN HEART DISEASE AND STROKE RESEARCH»

SUMMARY : The American Heart Association has once again released its “top ten” research advances in heart disease and stroke for the past year. As always, the choice is rather heterogeneous. Besides the quality of the selected contributions, it also reflects some areas of concern which primarily interest the United States, or the support that the AHA wishes to bring to some particular research programmes; Reading this list is however always rich of enlightenment for anyone working in the field.

KEYWORDS : Year 2005 – AHA – Cardiology – Stroke

maire ou thrombolyse suivie de PCI, et montré, au moment de l'intervention, une anomalie myocardique contractile régionale caractérisée et une F.E. ≤ 0.45 . Trois à cinq jours après l'infarctus, ces sujets subirent, sous anesthésie locale, une aspiration de 50 ml de moelle osseuse à partir de la hanche. Les prélèvements furent envoyés à un laboratoire central et enrichis en cellules souches. Les patients furent soumis à randomisation et reçurent alors, dans l'artère responsable de l'accident aigu, l'infusion soit d'un placebo (103 cas randomisés, 101 cas réellement soumis à infusion), soit d'une fraction de l'aspirat de moelle (M.O.) enrichi (101 cas). Les caractéristiques cliniques et angiographiques des sujets des deux groupes étaient tout à fait similaires. A quatre mois de suivi, une angiographie de contrôle fut réalisée chez 92 patients du groupe placebo et 95 patients du groupe cellules souches. Une amélioration de la F.E. fut notée dans les deux groupes, mais l'accroissement était significativement plus important dans le groupe ayant reçu des cellules souches (Tableau I).

Le bénéfice secondaire à l'infusion de cellules souches fut le plus marqué chez les

TABLEAU I : VARIATIONS DE LA F.E. ENTRE L'EXAMEN DE DÉPART ET LE CONTRÔLE À 4 MOIS.

	Placebo (n=92)	Aspirat de M.O.(n=95)	P
F.E. départ (%)	47+/-1	48+/-1.5	.31
F.E. à 4 mois (%)	50+/-1.5	54+/-1.1	.021
P (intragroupe)	<.001	<.001	/
Variation de la F.E. en valeur absolue (%)	5.5+/-0.7	3+/-0.7	.014

(1) Professeur émérite à l'ULg

TABLEAU II : VARIATIONS EN VALEUR ABSOLUE DE LA F.E. SELON LE DÉLAI D'ADMINISTRATION DU TRAITEMENT.

	Placebo	Aspirat de M.O.	p
Délai $\leq$ 4 jours	3.9+/-0.8	4.5+/-0.9	.62
Délai $>$ 5 jours	1.9+/-1.2	7.0+/-1.2	.004

malades ayant la F.E. la plus basse (F.E. $<49\%$); dans ce sous-groupe, la variation absolue fut de 7.5% dans le groupe traité contre 2.5% dans le groupe placebo ($P=.002$). De façon intéressante, les patients qui subirent le traitement après un certain délai (plus de 4 jours après l'infarctus) furent également ceux chez lesquels le bénéfice observé fut le plus évident (Tableau II). Aucune différence significative dans la variation de la F.E. ne fut notée, par contre, dans le sous-groupe des malades traités au cours des quatre premiers jours.

Au point de vue clinique, lors du suivi à quatre mois, l'incidence des événements cardiovasculaires fut similaire dans les deux groupes. Toutefois, le point de comparaison combinant décès, infarctus du myocarde et réhospitalisations pour insuffisance cardiaque fut rencontré moins fréquemment dans le sous-groupe traité par infusion de cellules-souches que dans le groupe placebo.

Incontestablement, cette étude est intéressante et prometteuse. Bien sûr, on ne sait pas, à l'heure actuelle, comment les cellules infusées sont susceptibles d'agir. Elles pourraient se différencier en myocytes; cette hypothèse, longtemps défendue, semble toutefois recevoir moins de support à l'heure actuelle. Elles pourraient produire des facteurs paracrines stimulant les propriétés cardiaques propres de régénérescence; elles pourraient, enfin, intervenir par une stimulation de la néoangiogenèse. La raison du bénéfice plus marqué chez les patients traités tardivement est aussi inconnue; l'atmosphère d'inflammation et de stress oxydatif présente dans la phase post-infarctus précoce pourrait jouer un rôle délétère. Des études comportant un suivi plus long, une investigation des relations «dose-effet», et une observation plus attentive de l'impact clinique sont aujourd'hui indispensables.

AIDE PHARMACOLOGIQUE A L'INTERRUPTION DU TABAGISME. EFFETS DE LA VARENICLINE.

Trois études ont été organisées dans le cadre du programme : «Smoking Cessation Efficacy and Safety of an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist». Leurs résultats furent présentés aux Scientific Sessions de l'AHA 2005 (3).

Les deux premières études, identiques, en double aveugle, impliquèrent quelque 2.000 sujets et comparèrent la varenicline au bupropion, d'une part, et à un placebo, d'autre part. Elles ont duré 12 semaines suivies par une période d'observation sans traitement de 40 semaines. Au cours des semaines 9 à 52, le CO fut mesuré dans l'air expiré pour confirmer les déclarations d'abstinence. Dans les deux études, à 12 semaines, la fréquence des interruptions de tabac fut d'à peu près 44% dans le groupe varenicline, de 30% dans le groupe bupropion et de 17.7% dans le groupe placebo. L'abstinence continue au cours des semaines 9-52 fut de 22.1% sous varenicline, de 16.4% sous bupropion (NS) et de 8.4% sous placebo. Le bénéfice d'un traitement plus prolongé fut investigué au cours d'une troisième étude. 1.927 fumeurs furent traités par varenicline en ouvert pendant 12 semaines; ceux qui restaient à ce moment sans fumer furent randomisés et reçurent soit un placebo, soit de la varenicline pendant 12 semaines supplémentaires. Dans ces conditions d'un essai ouvert, le taux d'abstinence fut de 70.6% pour les sujets recevant de la varenicline pendant les semaines 13-24 contre 49% pour ceux maintenus sous placebo.

Ces résultats sont certes fort intéressants, mais indiquent encore une fois, si c'était nécessaire, la difficulté que l'on peut rencontrer à persuader un sujet à se libérer de ses habitudes tabagiques.

SURPOIDS CHEZ LES ENFANTS ET LES ADOLESCENTS

L'AHA a publié, en 2005, une déclaration scientifique intéressante concernant le surpoids de l'enfant et de l'adolescent (4). La prévalence du surpoids dans ces tranches d'âge a pratiquement quadruplé aux Etats-Unis depuis les années 1963-1965; elle est de 16 % aujourd'hui. Le document rappelle que cette situation met le jeune à risque accru de diabète de type 2 et de syndrome métabolique, d'hypertension artérielle, d'apnées du sommeil, de troubles lipidiques et d'autres affections médicales. Les conséquences psycho-sociales du surpoids et de l'obésité sont aussi considérables. Des recommandations sont faites aux parents, aux assureurs, aux agences gouvernementales, à l'industrie alimentaire, aux organisateurs d'activités de loisirs et à tous les agents de la santé.

De façon générale :

- Tout enfant doit être mesuré et pesé chaque année et son BMI doit être calculé.
- Tout enfant dont le BMI est situé entre le 85^{ème} et le 95^{ème} percentiles doit être considéré comme «à risque de surpoids». Une surveillance atten-

tive est recommandée car, en grandissant, ces enfants peuvent voir leur BMI décroître.

- Les enfants ou adolescents avec surpoids (au-dessus du percentile 95) doivent être encouragés à se surveiller et à ralentir leur gain de poids. Un programme d'amaigrissement peut être envisagé, mais uniquement sous contrôle médical.
- Les enfants ou adolescents avec surpoids présentant d'autres problèmes médicaux doivent être soumis à un programme de perte de poids visant à perdre de 1 à 2 kilos par mois.

Comme tous les «Scientific Statements» de l'AHA, ce document est complet et riche en recettes d'application quotidienne potentielle.

MAINTIEN À LONG TERME DES BÉNÉFICES D'UN STENT IMPRÉGNÉ : RÉSULTATS DE L'ÉTUDE RAVEL

L'utilisation des stents imprégnés de sirolimus s'est accompagnée d'une disparition quasiment totale de la resténose à six mois et d'une incidence très restreinte d'accidents cardio-vasculaires majeurs à un an. L'étude RAVEL (5) fut multicentrique, randomisée et principalement européenne; elle enrôla 238 patients soumis à une revascularisation pour le traitement d'une sténose récemment diagnostiquée d'une artère coronaire native. Ces patients furent randomisés et traités soit par une endoprothèse vasculaire imprégnée (au sirolimus, Cypher stent), soit par une endoprothèse nue, conventionnelle. A trois ans, les données étaient complètes pour 94.2% des patients traités par un stent imprégné et 94.1% des sujets du groupe contrôle. Les fréquences cumulées de survie à un, deux et trois ans, sans revascularisation du vaisseau concerné, sans échec au niveau du vaisseau-cible et sans survenue d'incidents coronariens furent nettement plus élevées dans le groupe traité par un stent imprégné que dans le groupe traité par un stent nu. La fréquence des accidents secondaires cardiaques majeurs fut, à trois ans, de 15.8% dans le groupe traité par un stent imprégné au sirolimus et de 33% dans le groupe ayant reçu un stent nu ($p=0.002$). Cette étude intéressante démontre le maintien à long terme des bénéfices liés à l'emploi des stents imprégnés

ÉLIMINER LES DISPARITÉS DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Les Etats-Unis ont connu un déclin remarquable de la mortalité cardio-vasculaire au cours des trois dernières décennies. Toutefois, certains sous-groupes de population définis par la race, l'ethnicité, le sexe, le statut socioéconomique, le niveau d'éducation, ou la localisation géographique montrent des disparités frappantes dans

les indices de santé cardiovasculaire. Les autorités reconnaissent qu'il s'agit là, pour eux, d'un problème majeur de santé publique. On sait, par exemple, que les afro-américains sont moins souvent soumis que leurs compatriotes blancs au cathétérisme cardiaque, au traitement thrombolytique, ou à la chirurgie des coronaires. L'organisation du système des soins de santé, les différences de sensibilité culturelle, les barrières linguistiques de communication et les considérations financières interviennent dans la genèse de ces disparités. Il faut aussi noter que les minorités participent fort peu fréquemment aux études cliniques organisées dans le pays. Le texte choisi par l'AHA (6) définit six impératifs stratégiques et un cadre d'action en 10 points pour abolir ces différences. Il n'a pour nous qu'un intérêt d'information. Il nous fait mieux percevoir encore combien notre propre système de santé, avec les imperfections qu'on lui connaît, est très solidaire et adéquat pour tous. Il nous incite aussi à être prudent et à bien analyser, malgré la qualité de notre système, les petites disparités qui pourraient insidieusement s'installer chez nous et finalement aboutir à des différences qui nous paraissent aujourd'hui insupportables lorsqu'elles existent chez d'autres.

EFFETS CARDIOVASCULAIRES DU TABAGISME PASSIF

Le tabagisme passif augmente le risque d'affection coronarienne de quelque 30%. Cet effet est supérieur à ce que l'on pourrait attendre sur la base des risques associés au tabagisme actif et aux doses relatives de fumée de tabac reçues par les fumeurs et les non-fumeurs. L'étude citée (7) consiste en une revue de la littérature reprenant des publications qui, depuis 1995, ont décrit les effets du tabagisme passif et les ont comparés à ceux du tabagisme actif. La démonstration est faite que différentes composantes et caractéristiques du système cardiovasculaire - les plaquettes, la fonction endothéliale, la rigidité des parois artérielles, l'athérosclérose, le stress oxydatif, l'inflammation, la variabilité de fréquence cardiaque, le métabolisme énergétique, la taille de l'infarctus - sont extrêmement sensibles aux toxines procurées par le tabagisme secondaire. Les conséquences d'une période brève de tabagisme passif (quelques minutes à quelques heures) sont souvent d'une ampleur presque égale (en moyenne de 80 à 90 %) à celles induites par le tabagisme actif.

DÉFIBRILATEUR IMPLANTABLE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

La mort subite demeure une cause majeure de décès parmi les patients souffrant d'insuffisance cardiaque. L'étude citée (8) a enrôlé 2.521 patients en classe II ou III de la NYHA et avec une fraction d'éjection de 35% ou moins. Tous étaient traités par un traitement conventionnel de l'insuffisance cardiaque. Par randomisation, ils reçurent, en outre, soit un placebo (847 cas), soit de l'amiodarone (845 cas), soit un défibrillateur implantable (829 cas). Le placebo et l'amiodarone furent administrés en double aveugle. Dans l'ensemble de la population, la F.E. moyenne était de 25% et 30% des malades étaient en classe III. L'origine de l'insuffisance cardiaque était ischémique dans 52% des cas; le suivi médian fut de 45.5 mois. On observa 244 décès (29%) dans le groupe placebo, 240 (28%) dans le groupe amiodarone et 182 (22%) dans le groupe défibrillateur implantable. Par comparaison avec le placebo, l'amiodarone fut associée au même risque de décès (Hazard Ratio : 1.06, IC 97.5% : 0.86-1.30) alors que le défibrillateur implantable produisit une diminution du risque de décès de 23% (H.R. : 0.77, IC97.5% : 0.62-0.96 ; $p=0.007$). Le bénéfice fut similaire quelle que soit l'étiologie de l'insuffisance cardiaque. Cette étude confirme l'intérêt de l'implantation prophylactique d'un défibrillateur chez le décompensé d'origine ischémique et étend l'observation aux sujets atteints d'insuffisance cardiaque nonischémique.

STIMULATION THERMIQUE CHEZ LE PATIENT HÉMIPLÉGIQUE

La stimulation thermique est communément utilisée en revalidation orthopédique, mais son rôle pour la facilitation du rétablissement sensorimoteur du patient hémiparétique reste inconnu. Dans cette publication (9), 46 patients ayant fait une hémiparésie furent, par randomisation, soumis à un traitement de réhabilitation standard ou au même traitement combiné à une stimulation thermique (30 min. par jour pendant six semaines). Une session de stimulation thermique consistait en deux cycles alternants –chaud/froid, froid/chaud– et durait de 20 à 30 minutes. L'enveloppement chaud (75°C) ou froid (0°C) était placé à hauteur de la main et du poignet et des phases de 15 secondes d'application alternaient avec des phases sans application thermique de 30 secondes. Après la dixième application, par exemple de l'enveloppement chaud, et après retour de la température cutanée à la valeur normale, la procédure était répétée avec l'enveloppement froid, et ainsi de suite.

Vingt-neuf patients poursuivirent l'expérience jusqu'à terme, ceux qui abandonnèrent le firent pour des raisons indépendantes de leur traitement. A l'aide de critères objectifs, les chercheurs démontrèrent que les courbes de récupération étaient significativement différentes et indiquaient une nette amélioration dans le groupe soumis à la stimulation thermique, notamment en ce qui concerne la force de préhension de la main et l'extension du poignet. Aucun effet secondaire ne fut observé.

GÉNOTYPE DU BÉTA 2-RÉCEPTEUR ET SURVIE SOUS B-BLOQUANT APRÈS SYNDROME CORONARIEN AIGU

L'étude retenue (10) est une étude de cohorte prospective regroupant 735 patients hospitalisés pour un syndrome coronarien aigu entre mars 2001 et octobre 2002, 597 d'entre eux quittèrent l'hôpital sous β -bloquant. Après trois ans, 84 décès ont été observés. La mortalité fut étudiée en fonction, d'une part, du polymorphisme du gène codant le récepteur adrénergique (ADRB2) et, d'autre part, de la prise de β -bloquant. Les patients soumis à cette dernière thérapeutique eurent une mortalité différente selon le génotype. Pour un premier polymorphisme en position 79, la mortalité à trois ans varia entre 16% (35 décès), 11% (27 décès) et 6% (4 décès) selon les génotypes considérés. Pour un autre polymorphisme, cette fois en position 46, les mortalités à trois ans furent de 10% (17 décès), 10%(28 décès) et 20%(20 décès). L'analyse de ces polymorphismes permettait de prédire la survie des patients traités par β -bloquants. Chez les sujets qui ne reçurent pas de β -bloquant, aucune variation de mortalité ne fut observée en relation du polymorphisme du gène ADRB2. Cette étude fournit un nouvel exemple de l'intérêt potentiel de la génétique, dans le cas présent pour cibler le traitement par β -bloquant dans les syndromes coronariens aigus.

LA «PRÉHYPERTENSION» EST UN FACTEUR DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Dans les recommandations américaines publiées en 2003 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle (11), une nouvelle classe de patients, présentant une pression artérielle située entre 120 et 139 mmHg pour la systolique et 80-89 mmHg pour la diastolique, était identifiée et le terme de «préhypertension» était proposé pour la caractériser. L'étude citée (12) a repris des données existantes de l'étude Framingham et observé que la préhypertension est associée à un accroissement du risque d'infarctus du myocarde (sur une période de +/- 10 ans, risque multiplié par 3.5 (IC95% : 1.6-7.5) ou de maladie

coronarienne (risque multiplié par 1.7 (IC95% : 1.2-2.4). Par contre, la préhypertension ne s'accompagna pas, dans ces observations, d'un accroissement du risque d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus athéromotique du cerveau.

Rappelons que la catégorie de préhypertension ne figure pas dans les recommandations européennes (11).

CONCLUSIONS

Comme nous l'avons antérieurement observé (13, 14), le choix de la liste proposée chaque année par l'AHA est un peu similaire à celui d'un jury de prix littéraire. Il est influencé par de multiples facteurs qui ne sont certes pas exclusivement scientifiques ou médicaux. On est frappé par le caractère répétitif de certains sujets (consignes de prise en charge de l'hypertension, utilisation du défibrillateur implantable, thérapie cellulaire, stents imprégnés, génétique, etc) et par l'intérêt très local de certains thèmes, comme, cette année, celui de la disparité des soins de santé en fonction de la race et du statut socio-économique. Plus que jamais, l'impression est que cette liste est surtout utile à la promotion de politiques proposées par l'AHA et à certains projets de recherche qu'elle patronne. Cette observation laisse à croire que la liste proposée, contrairement à son titre, ne présente pas réellement les «sommets» 2005 de la recherche cardiologique. L'analyse plus attentive conduit même à penser que la cardiologie serait sans doute relativement pauvre si les recherches citées constituaient vraiment les avancées les plus prometteuses pour les années à venir.

La lecture de ce document reste cependant intéressante et chaque sujet comporte des points d'intérêt pertinents pour les praticiens du monde entier. L'exercice, dans son principe, me paraît attrayant et je reste persuadé qu'une initiative européenne similaire serait stimulante. Quels auraient été les dix titres choisis, parmi la littérature cardiologique de 2005, par des experts européens ? La comparaison des deux listes, et, particulièrement, l'analyse de leurs similitudes et de leurs différences, serait une source de stimulations et d'enseignements.

BIBLIOGRAPHIE

1. AHA— Top ten research advances for 2005 (February 9, 2006). www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3031606.

2. Gruberg L.— Medscape coverage of :American Heart Association 2005 Scientific Sessions : «REPAIR-AMI : Reinfusion of enriched progenitor cells and infarct remodelling in acute myocardial infarction. Presenter Schächinger, V, Frankfurt». www.medscape.com/viewarticle/517567.
3. AHA.— Meeting report 11/15/2005. Drug tested to help smokers quit. www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3035500
4. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, et al.— Overweight in children and adolescents. Pathophysiology, consequences, prevention and treatment. *Circulation*, 2005, **111**, 1999-2012.
5. Fajadet J, Morice MC, Bode Ch, et al.— Maintenance of long term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents. Three-year results of the RAVEL trial. *Circulation*, 2005, **111**, 1040-1044.
6. Mensah GA.— Eliminating disparities in cardiovascular health. Six strategic imperatives and a framework for action. *Circulation*, 2005, **111**, 1332-1336.
7. Barnoya J, Glantz SA.— Cardiovascular effects of secondhand smoking. *Circulation*, 2005, **111**, 2684-2698.
8. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al.— for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *NEJM*, 2005, **352**, 225-237.
9. Chen JC, Liang CC, Shaw FZ.— Facilitation of sensory and motor recovery by thermal intervention for the hemiplegic upper limb in acute stroke patients. *Stroke*, 2005, **36**, 2665-2669.
10. Lanfear DE, Jones OhG, Marsch Sh, et al.— β -2 adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving β -blocker therapy after an acute coronary syndrome. *JAMA*, 2005, **294**, 1526-1533.
11. Krzesinski JM.— Nouvelles directives américaines et européennes en 2003 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 563-571.
12. Qureshi AI, Suri FK, Kirmani JF, et al.— Is prehypertension a risk factor for cardiovascular diseases ? *Stroke*, 2005, **36**, 1859-1863.
13. Kulbertus H.— Le «gratin» de la littérature cardiologique en 2003 : une sélection de l'American Heart Association. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 75-80.
14. Kulbertus H.— Le « gratin » de la littérature cardiologique en 2004 : une sélection annuelle de l'American Heart Association. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 84-88.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. H. Kulbertus, Revue Médicale de Liège, CHU Sart-Tilman