

LE TOP DIX DES PUBLICATIONS RELATIVES AUX AFFECTIONS CARDIO- ET CÉRÉBROVASCULAIRES EN 2014

Un choix des American Heart et American Stroke Associations

H. KULBERTUS (1)

RÉSUMÉ : En chaque début d'année, l'American Heart Association (AHA) et l'American Stroke Association (ASA) réunissent un groupe d'experts qui désignent, parmi les publications de l'exercice précédent, celles qu'ils considèrent comme les dix plus importantes de leur spécialité. Le choix de cette année est particulièrement éclectique et attirent notre attention sur certains articles que même le spécialiste pourrait avoir manqués ou lus d'un œil distrait. Nous rapportons ici la liste des publications sélectionnées et ferons un bref résumé de chacune d'entre elles.

MOTS-CLÉS : *Top 10 cardiology 2014 - AHA - ASA*

Depuis 1996, l'American Heart Association (AHA) et l'American Stroke Association (ASA) établissent, en chaque début d'année, une sélection des dix travaux de recherche qui représentent, à leurs yeux, parmi les publications de l'exercice précédent, les contributions les plus importantes dans le domaine des maladies cardiaques et accidents cérébro-vasculaires.

Nous pensons que la sélection de 2015 (1) est originale et mérite d'être diffusée. Nous présentons ici un bref résumé des travaux choisis.

1- COMPARAISON DE L'ATÉNOLOL ET DU LOSARTAN POUR LE TRAITEMENT DES ENFANTS ET JEUNES ADULTES AVEC UN SYNDROME DE MARFAN

L'anévrisme et la dissection aortiques sont des complications bien connues du syndrome de Marfan, une affection classiquement attribuée à des mutations survenant au niveau du gène codant pour la fibrilline-1 (FBN1). Jusqu'il y a peu, seule la prescription de β -bloquants était conseillée pour assurer la protection de l'aorte. Or, dans des modèles animaux, il a été récemment démontré que les problèmes aortiques du Marfan sont associés, entre autres, à un dérèglement par excès de la voie de signalisation TGF- β et que ce dysfonctionnement peut être enrayé par l'administration d'un bloqueur

THE 2014 TOP TEN ADVANCES IN HEART DISEASE AND STROKE SCIENCE

SUMMARY : Each year in January, the AHA and ASA summon a group of experts to select, among the medical literature of the preceding year, the top ten advances in heart disease and stroke science. The selection of this year is quite eclectic and draws our attention to some publications that might have been missed, or inattentively read even by the specialist. This paper summarizes the 2014 selection and provides a brief summary of each publication.

KEYWORDS : *Top 10 cardiology 2014 - AHA - ASA*

des récepteurs AT1 à l'angiotensine II. Dans un modèle murin du syndrome de Marfan, le losartan s'est montré particulièrement efficace (2). Les souris ayant reçu ce médicament de façon précoce ne développent pas de dilatation aortique sévère et, dans cette situation expérimentale, le losartan est apparu supérieur au propranolol. L'étude sélectionnée par l'AHA/ASA pose la question de l'efficacité de ces médicaments chez les enfants et les jeunes adultes porteurs d'un Marfan (3). Elle a enrôlé 608 participants âgés de 6 mois à 25 ans (âge moyen: environ 11 ans). Tous avaient une dilatation aortique définie par un diamètre maximal de la racine aortique rapporté à la surface corporelle dépassant d'au moins 3 déviations standard la valeur moyenne de la population de référence (score $z > 3$). Ces sujets reçurent, par randomisation soit du losartan, soit de l'aténolol. Ils furent suivis pendant trois années au terme desquelles une réduction du score z , similaire dans les deux groupes, fut observée. Aucun bénéfice particulier ne fut donc démontré en faveur du losartan dans cette étude humaine.

2 - DIABÈTE, PRÉDIABÈTE ET INCIDENCE DE LÉSIONS MYOCARDIQUES SOUS-CLINIQUES

Les auteurs de ce deuxième article (4) ont mesuré, deux fois à intervalle de six ans, le taux de troponine T hautement sensible (hs-cTnT) chez 9.331 participants de l'étude ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities study). Ces sujets étaient, au départ, classés en non-diabétiques, prédiabétiques ou diabétiques;

(1) Professeur Émérite Université de Liège.

tous étaient indemnes de maladie cardiovasculaire, et, en particulier, d'infarctus myocardique silencieux détectable à l'électrocardiogramme. Les auteurs ont, en premier lieu, examiné l'incidence, à 6 ans de suivi, d'une élévation de la hs-cTnT excédant le 99^{ème} percentile des valeurs de référence, soit ≥ 14 ng/l. La probabilité cumulée de cette anomalie parmi les non-diabétiques, prédiabétiques et diabétiques fut, respectivement, de 3,7%, 6,4% et 10,8%. Par comparaison avec les sujets non diabétiques, le risque relatif ajusté de présenter une élévation de hs-cTnT était de 1,38 (intervalle de confiance à 95% ou IC 95% : 1,07-1,77) pour les prédiabétiques et de 2,46 (IC 95% : 1,77-3,42) pour les diabétiques. Les sujets diabétiques avec une élévation de hs-cTnT montraient, par rapport aux non-diabétiques sans élévation de hs-cTnT, un risque nettement accru d'insuffisance cardiaque (hasard ratio ou HR 6,37, IC95% : 4,27-9,51), de décès (HR 4,36, IC95% : 3,14-6,07) et de maladie coronarienne (HR 3,84, IC95% : 2,52 - 5,84). La conclusion des auteurs est que le prédiabète et le diabète s'associent à des lésions myocardiques subcliniques comme en attestent les taux d'hs-cTnT; les sujets présentant ces indices de lésions myocardiques subcliniques courent le risque le plus élevé de développer des événements cliniques. Cette étude suggère que l'hyperglycémie joue un rôle délétère sur le myocarde; les auteurs l'attribuent à une vraisemblable atteinte des petits vaisseaux.

3- DOUZE OU 30 MOIS DE DOUBLE TRAITEMENT ANTIPLAQUETTAIRE APRÈS LA POSE D'UN STENT À ÉLUTION MÉDICAMENTEUSE ?

Après la pose d'un stent, un traitement par deux agents antiagrégants est généralement recommandé pour éviter les complications thrombotiques. Les bénéfices et risques d'un tel traitement, appliqué pendant plus d'un an, ne sont cependant pas connus avec certitude.

L'étude DAPT (5) a enrôlé près de 23.000 patients traités par stents pharmaco-actifs qui, pendant 12 mois, ont reçu de l'aspirine (75 à 162 mg/jour) associée à du clopidogrel (75 mg/jour) ou du prasugrel (10 ou 5 mg/jour). Après un an de traitement, les patients qui n'avaient connu aucun accident cardio- ou cérébrovasculaire, n'avaient pas subi de deuxième revascularisation, n'avaient pas fait d'hémorragie et avaient bien observé leur traitement par thiéno-pyridine furent randomisés (1 : 1) entre la poursuite de la bithérapie pendant 18 mois

supplémentaires (n = 5.020), ou la poursuite de l'aspirine associée à un placebo (n=4.941). Sous bithérapie prolongée, l'incidence des thromboses de stent fut réduite (0,4% vs 1,4%; HR : 0,29; IC 95%, 0,17-0,48; p < 0,001) de même que celle des accidents cardiovasculaires ou cérébrovasculaires majeurs (4,3% vs 5,9%; HR : 0,71; IC 95%, 0,59-0,85; p < 0,001). La fréquence des infarctus du myocarde fut également diminuée dans le groupe thiéno-pyridine (2,1% vs 4,1%; HR : 0,47; p < 0,001). La mortalité de toutes causes fut de 2% dans le groupe recevant la thiéno-pyridine et de 1,5% dans le groupe placebo (HR : 1,36, IC 95% : 1,00 - 1,85; p = 0,05). Des saignements modérés à sévères furent observés dans 2,5% des cas sous thiéno-pyridine et 1,6% des cas sous placebo (p = 0,001). Le traitement antiplaquettaire double, poursuivi au-delà d'un an après la mise en place d'un stent à élution médicamenteuse, réduit donc significativement le risque de thrombose de stent ou d'accident cardiovasculaire ou cérébrovasculaire majeur; il comporte toutefois un danger accru de saignement. À noter que l'observation d'une mortalité de toutes causes légèrement plus élevée dans le groupe recevant la thiéno-pyridine a contrarié les auteurs. Dans une étude secondaire, ils insistèrent sur le fait que cet accroissement était lié à une augmentation des décès de cause non vasculaire. Alors qu'il n'existait, entre les deux bras de l'étude, aucune différence dans le nombre de nouveaux cancers, ils soulignèrent que, lors de la randomisation, on dénombrait 22 patients cancéreux de plus dans le groupe thiéno-pyridine que dans le groupe placebo et que le nombre total de décès d'origine cancéreuse était de 31 *versus* 14, p = 0,02. Dans une analyse *post hoc* qui exclut les sujets atteints de cancer, les différences de mortalité entre les deux groupes disparurent (6). Ultérieurement encore, une méta-analyse de 14 essais ayant incorporé, en tout, près de 70.000 patients, démontra que, par rapport à l'aspirine seule ou une bithérapie avec un inhibiteur de P2Y12 de six mois maximum, la bithérapie prolongée n'engendrait aucune surmortalité de toutes causes, cardiovasculaire ou non cardiovasculaire (7).

4- ESSAI CONTRÔLÉ DE LA DÉNERVATION RÉNALE DANS L'HYPERTENSION RÉSISTANTE

Cet article (8) décrit un essai prospectif, randomisé, contrôlé contre opération fictive (sham-operation), réalisé chez 535 patients présentant une hypertension artérielle résistant

à un traitement fait d'au moins trois hypotenseurs (incluant un diurétique) prescrits aux doses maximales tolérées. Les sujets furent soumis, par randomisation et dans un rapport de 2 : 1, soit à une dénervation rénale, soit à une intervention fictive. Après six mois de suivi, la variation de pression artérielle systolique fut de $-14,13 \pm 23,93$ mmHg dans le groupe dénervation et de $-11,74 \pm 25,94$ mmHg dans le groupe contrôle. La différence entre les deux groupes fut donc de $-2,39$ mmHg en faveur du groupe dénervation, ce qui n'atteint pas le seuil de significativité (IC 95% : $-6,89$ à $2,12$; $p = 0,26$ pour une supériorité avec un seuil de 5 mmHg). De même, la variation de pression systolique mesurée en ambulatoire sur 24 heures fut de $-6,75 \pm 15,11$ mmHg dans le groupe dénervation et de $-4,79 \pm 17,25$ mmHg dans le groupe traitement fictif; la différence fut donc de $-1,96$ mmHg (IC 95% : $-4,97$ à $+1,06$; $p = 0,98$ pour une supériorité avec un seuil de 2 mmHg), ce qui, à nouveau, n'est pas statistiquement significatif. Ainsi, dans les deux groupes, la pression artérielle s'est amendée au cours des 6 mois; peut-être, les participants surveillés de façon plus attentive, furent-ils plus disciplinés dans la prise de leur médication. Par contre, aucune différence ne fut observée entre les deux groupes, ce qui contraste avec les résultats d'études antérieures qui, elles, suggéraient un bénéfice de la dénervation rénale, mais ne comportaient pas de groupe soumis à une intervention fictive. À notre avis, cet article, outre son message spécifique, suscite, à nouveau, la réflexion sur l'intérêt scientifique considérable que présentent, mais aussi les problèmes éthiques que peuvent poser, les interventions placebo. Cette interrogation a, d'ailleurs, déjà fait l'objet de plusieurs publications intéressantes, particulièrement orientées vers le domaine chirurgical (9, 10).

5- CHIRURGIE BARIATRIQUE *VERSUS* TRAITEMENT MÉDICAL DANS LE DIABÈTE : RÉSULTATS À TROIS ANS

Dans cette étude contrôlée, 150 patients obèses, porteurs d'un diabète de type 2 non contrôlé, furent soumis, par randomisation, soit à un traitement médical seul, soit à ce même traitement couplé à un by-pass gastrique avec anse de Roux en Y ou à une gastrectomie en manchon (11). L'âge moyen des patients était de $48,8 \pm 8$ ans et l'indice de masse corporelle, de $36,0 \pm 3,5$ kg/m². Soixante-huit pour cent des sujets étaient de sexe féminin et, au

départ, le taux moyen d'hémoglobine glyquée était de $9,3 \pm 1,5\%$. Nonante et un pour cent des patients furent suivis pendant 36 mois. Le critère primaire de succès correspondait à l'obtention d'une hémoglobine glyquée de 6,0% ou moins. Il fut atteint par 5% de ceux qui furent soumis au traitement médical seul, 38% de ceux qui subirent en plus un by-pass gastrique ($p < 0,001$) et 24% de ceux qui furent opérés par gastrectomie en manchon ($p < 0,01$). Le recours aux médicaments hypoglycémiantes, en ce compris l'insuline, fut moins fréquent dans les deux groupes chirurgicaux que dans le groupe sous traitement médical seul. La perte de poids par rapport aux données de départ fut de $24,5 \pm 9,1\%$ dans le groupe by-pass gastrique et de $21,1 \pm 8,9\%$ dans le groupe gastrectomie en manchon, ce qui est nettement supérieur à la perte observée dans le groupe traitement médical seul ($4,2 \pm 8,3\%$, $p < 0,001$ pour les deux comparaisons). Les mesures de qualité de vie démontrèrent également une amélioration dans les groupes chirurgicaux. Selon cet essai, il apparaît donc que, chez le patient diabétique de type 2 mal contrôlé, en présence d'une obésité modérée à sévère, l'association, à la thérapie médicale intensive, d'une chirurgie bariatrique permet d'atteindre un contrôle glycémique adéquat dans une proportion de cas clairement supérieure à celle observée lors du suivi du seul traitement intensif. Comme discuté précédemment dans la revue, ces résultats ouvrent la voie à une chirurgie métabolique au lieu d'une chirurgie bariatrique (12).

6- INHIBITION DE LA NÉPRILYSINE COMBINÉE À UN ANTAGONISME DES RÉCEPTEURS À L'ANGIOTENSINE *VERSUS* ÉNALAPRIL DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Le LCZ696 est une nouvelle molécule unique qui rassemble, d'une part, des fragments correspondant au valsartan et, d'autre part, une prodrogue, le sacubitril, qui est activée en LBQ657 par dééthylation via l'action d'estérases. Le LBQ657 inhibe la néprilysine, enzyme responsable de la dégradation des peptides natriurétiques auriculaire et cérébral. Ces derniers abaissent la pression artérielle principalement par réduction du volume sanguin (13).

Dans cet essai d'envergure, 8.442 patients en insuffisance cardiaque de classes II, III, ou IV et ayant une fraction d'éjection = ou $< 40\%$ reçurent, de façon aléatoire et en plus du trai-

tement habituel recommandé, soit du LCZ696 (200 mg deux fois par jour), soit de l'énalapril (10 mg deux fois par jour) (14). Le point de comparaison primaire était un composite de décès de cause cardiovasculaire et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. L'essai fut interrompu après un suivi moyen de 27 mois, lorsque la limite préétablie indiquant un bénéfice majeur du LCZ696 fut dépassée. Au moment de l'arrêt du traitement, 914 patients du groupe LCZ696 (21,8%) et 1.117 patients du groupe énalapril (26,5%) avaient atteint le critère primaire (HR dans le groupe LCZ696 : 0,80; IC 95% : 0,73-0,87; $p < 0,001$). 711 patients (17%) du groupe recevant le LCZ696 et 835 patients (19,8%) du groupe énalapril étaient décédés (mortalité de toutes causes) (HR : 0,84; IC 95% : 0,76-0,93; $p < 0,001$). Parmi ces décès, 558 (13,3%) et 693 (16,5%), respectivement, correspondaient à une cause cardiovasculaire (HR : 0,80; IC 95% : 0,71-0,89; $p < 0,001$). Comparé à l'énalapril, le LCZ696 entraîna également une réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 21% ($p < 0,001$), ainsi que des symptômes et limitations physiques attribuables à l'insuffisance cardiaque ($p = 0,001$). À noter que, parmi les effets secondaires, l'hypotension et la survenue d'angio-oedème non sévère furent plus fréquentes dans le groupe LCZ696 alors que les signes de dysfonction rénale, l'hyperkaliémie et la toux l'étaient dans le groupe énalapril.

7- UN NOUVEAU TRAITEMENT QUI, PAR UNE ADMINISTRATION UNIQUE, POURRAIT ABAISSER LE CHOLESTÉROL À VIE...

Depuis quelques années, un intérêt grandissant a été consacré, tant dans le monde scientifique que dans l'industrie pharmaceutique, à la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) qui intervient dans le métabolisme du cholestérol en inhibant le récepteur au LDL (15, 16). Ainsi, alors que les mutations «gain de fonction» de PCSK9 sont responsables d'une hypercholestérolémie familiale, les mutations «perte de fonction» sont associées à une baisse des concentrations de LDL-cholestérol (LDL-C) et à une protection cardiovasculaire. Les données épidémiologiques retrouvent également une corrélation positive entre les concentrations circulantes de PCSK9 et de LDL-C. L'inhibition de PCSK9 est, dès lors, devenue un enjeu majeur pour le traitement de l'hypercholestérolémie. L'article cité (17) rapporte une étude faite chez la souris et démontrant que, par manipulation génétique,

on peut, en trois à quatre jours, obtenir une chute du taux sanguin de PCSK9, augmenter les récepteurs LDL hépatiques et réduire de 35 à 40% le taux de cholestérol LDL plasmatique. Si l'homme répondait de façon aussi spectaculaire et fiable, l'injection d'un inhibiteur de PCSK9 pourrait n'être requise que mensuellement ou bimensuellement. De grands essais cliniques de prévention cardiovasculaire sont actuellement en cours avec plusieurs anticorps monoclonaux anti-PCSK9 (évolocumab, alirocumab, bococizumab), dont plusieurs études en Belgique et au CHU de Liège. Les commentateurs vont même jusqu'à fantasmer que, dans un proche avenir, l'injection unique d'une molécule nouvelle pourrait, par un mécanisme similaire, abaisser le cholestérol à vie !

8- EN PRÉVENTION PRIMAIRE, L'ASPIRINE NE RÉDUIT PAS LE RISQUE D'ACCIDENTS CARDIOVASCULAIRES

L'étude JPPP (Japanese Primary Prevention Project) fut un essai clinique, ouvert, multicentrique, randomisé et en groupes parallèles (18). 14.464 sujets âgés de 60 à 85 ans, présentant une hypertension artérielle, une dyslipidémie ou un diabète, reçurent, en plus de leur traitement habituel et par randomisation, soit 100 mg/jour d'aspirine (comprimés à délitage intestinal), soit un placebo. Ils furent suivis pendant, en moyenne, 5 ans.

Dans chacun des deux groupes, 56 décès furent notés. Aucune différence entre les groupes ne fut observée en ce qui concerne le critère primaire de comparaison, un composite de décès de cause cardiovasculaire, d'accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal (ischémique, hémorragique, ou de cause indéterminée) et d'infarctus myocardique non mortel. La fréquence cumulative à 5 ans de tels accidents fut de 2,77% (IC 95% : 2,4-3,2%) dans le groupe aspirine et de 2,96% (IC 95% : 2,58-3,40 %) dans le groupe placebo. L'aspirine a réduit, de façon significative, l'incidence des infarctus non fatals (0,3 vs 0,58%; $p = 0,02$) et des attaques ischémiques transitoires (0,26 vs 0,49%; $p = 0,04$); par contre, elle a accru le risque d'hémorragie extracrânienne requérant une transfusion ou une hospitalisation ($p = 0,004$). Ainsi, l'aspirine à faible dose, administrée une fois par jour en prévention primaire, n'a pas réduit le risque cardiovasculaire global chez ces Japonais de 60 ans et plus présentant des facteurs de risque de l'athérosclérose.

9- L'EFFORT COMMUN DES SYSTÈMES DE SOINS PRÉHOSPITALIERS ET HOSPITALIERS ACCÉLÈRE LE TRAITEMENT DES AVC ET SE RÉVÈLE BÉNÉFIQUE

La thrombolyse par tPA (activateur tissulaire du plasminogène) a clairement fait ses preuves pour le traitement des AVC ischémiques; toutefois, pour qu'elle soit efficace, elle doit impérativement être entreprise rapidement après l'installation des symptômes au point que les guidelines américaines recommandent que les services hospitaliers s'efforcent de raccourcir la durée des investigations afin de permettre le début du traitement dans les 60 minutes suivant l'admission. Les statistiques, toutefois, nous indiquent que ces exigences de temps ne sont remplies que dans moins d'un tiers des cas.

Deux études décrivent des efforts faits pour accélérer la prise en charge des patients avec AVC et indiquent les bénéfices qui en résultent.

La première, Target : Stroke (19), fait suite à une initiative américaine qui, dans un premier temps, a réuni un groupe de travail dont la mission fut de faire une revue systématique de la littérature et de dégager les pistes essentielles permettant l'accélération de la prise en charge des AVC ischémiques. Un guide détaillé comportant 10 recommandations expresses fut adressé aux 1.030 hôpitaux participants. L'étude porte sur un total de 71.169 cas d'AVC ischémiques traités par tPA. 27.319 d'entre eux furent admis avant la mise en place des nouvelles consignes de traitement et 43.850 après leur instauration. Le délai entre l'admission et l'administration de tPA diminua de 77 min à 67 min après le début de l'opération ($p < 0,001$). Le pourcentage de sujets traités dans les 60 minutes après l'admission passa de 26,5% (IC 95% : 26,0-27,1%) à 41,3% (IC 95% : 40,8-41,7%). La mortalité hospitalière de toutes causes s'améliora, de façon significative, après la mise en place des consignes nouvelles (diminution de 9,93 à 8,25%; $p < 0,001$) ainsi que l'incidence des hémorragies intracrâniennes symptomatiques survenant dans les 36 heures (de 5,68 à 4,68%; $p < 0,0001$).

La seconde étude (PHANTOM-S) est allemande et eut pour but de déterminer la possibilité de mettre en train la thrombolyse dès l'arrivée d'une ambulance spécialisée et avant l'admission en milieu hospitalier (20). Au cours de cet essai effectué à Berlin entre mai 2011 et fin janvier 2013, les auteurs choisirent, de façon aléatoire, les semaines pendant lesquelles le véhicule d'intervention serait opérationnel. La réduction du délai entre l'appel téléphonique et le début du traitement fut de 25 min (IC 95% : 20-29) lorsque

l'ambulance était disponible. Il n'y eut aucun accroissement du risque d'hémorragie parmi les patients traités à bord de l'ambulance.

10- DE NOUVELLES MÉTHODES CONDUISENT À DES DÉCOUVERTES INTÉRESSANTES DANS UNE CARDIOPATHIE RARE ET DANS LA RESTÉNOSE DU VAISSEAU «STENTÉ»

Des chercheurs de Harvard ont, dans une étude multidisciplinaire, modélisé la maladie de Barth, une cardiomyopathie rare liée à l'X et causée par une mutation d'un seul gène appelé tafazzine (TAZ). Leur travail (21) porte sur des cellules souches pluripotentes induites, générées à partir de cellules cutanées de deux patients porteurs du syndrome de Barth. Par ingénierie tissulaire, ces cellules furent différenciées en cardiomyocytes sur une puce garnie de protéines de matrice extracellulaire humaine simulant leur environnement naturel et induisant les cellules à fusionner et à former des sarcomères. Ce tissu, porteur de la mutation TAZ, ne déployait qu'une faible contractilité, comme le myocarde du syndrome de Barth. Pour vérifier que la mutation était bien responsable de ce phénotype, les auteurs introduisirent cette mutation dans des cellules normales et constatèrent que cela suffisait à induire un affaiblissement des contractions; par contre, l'introduction du gène TAZ normal dans les cellules pathologiques corrigeait leur défaut contractile.

Outre son intérêt intrinsèque, ce travail apporte l'espoir que ce modèle expérimental pourrait, dans l'avenir, offrir l'opportunité d'études approfondies sur le fonctionnement des cardiomyocytes d'un sujet et leur réaction à divers traitements. À l'extrême, on pourra peut-être, dans le futur, tester l'efficacité d'un médicament chez un patient donné rien qu'en lui prélevant quelques cellules cutanées.

Une deuxième étude a suggéré qu'un médicament anticancéreux, le crinotizib, pourrait, par introduction dans l'enrobage de stents à élution médicamenteuse, aider à en prévenir la sténose sans altérer le revêtement interne des vaisseaux (22). Les auteurs ont utilisé une approche bioinformatique, pour tenter de mieux comprendre, et donc d'éviter ou de mieux traiter, les phénomènes de resténose des vaisseaux stentés. Ils ont d'abord identifié le gène GPX1 comme potentiellement impliqué dans le remodelage vasculaire après mise en place d'une endoprothèse. Dans des travaux d'interactions génétiques, ils ont ensuite observé que le risque vasculaire était accru par l'interaction entre GPX1 et ROS1, dont le rôle

comme pro-oncogène est connu. Sur cette base, les chercheurs ont décidé de tester le crizotinib, agent chimiothérapeutique employé dans le traitement de certains cancers pulmonaires. Ce médicament fut employé chez des souris, porteuses d'athérosclérose, chez qui des stents avaient été implantés. Le crizotinib réduisit les sténoses de stents sans altérer la croissance de l'endothélium vasculaire.

CONCLUSION

La lecture de la sélection annuelle de l'AHA/ASA n'est jamais ni ennuyeuse, ni décevante, et offre toujours une grande variété d'informations. Elle annonce, cette fois, quelques déceptions (infirmité de la supériorité du losartan dans le traitement du syndrome de Marfan, inefficacité de la dénervation rénale dans l'hypertension résistante et de l'aspirine en prévention primaire). Elle apporte, par ailleurs, quelques mises au point utiles (lésions myocardiques sous-cliniques dues à l'hyperglycémie, durée souhaitée du traitement antiplaquettaire après pose d'un stent, bénéfices de la chirurgie bariatrique chez le patient diabétique de type 2 obèse, organisation hospitalière optimisée du traitement par fibrinolyse des AVC ischémiques). L'article introduit ensuite un nouvel hypotenseur prometteur (LCZ696) et un nouveau type de traitement par manipulation génétique pour abaisser, peut-être un jour à vie, le taux de cholestérol LDL. Il se termine par l'évocation de recherches passionnantes faisant appel aux techniques d'ingénierie tissulaire et de biologie computationnelle. Cette publication permet à chacun de se tenir aisément au courant de grands mouvements de recherche en médecine cardio- et cérébrovasculaire. Aux anciens, elle inspire aussi un certain regret de ne plus pouvoir participer activement à ces travaux passionnants.

BIBLIOGRAPHIE

1. Top Cardiovascular Disease Research Advances in 2014.— Summary - News on Heart.org. <http://blog.heart.org/top-ten-cardiovascular-disease-advances-2014-summary/>.
2. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al.— Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*, 2006, **312**, 114-121.
3. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, et al.— Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*, 2014, **371**, 2061-2071.
4. Selvin E, Lazo M, Chen Y, et al.— Diabetes, pre-diabetes and incidence of subclinical myocardial damage. *Circulation*, 2014, **130**, 1374-1382.
5. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al.— Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2014, **371**, 2155-2166.
6. www.DAPTStudy.org.
7. Elmariah S, Mauri L, Doros G, et al.— Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality : a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 16 novembre 2014, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62052-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62052-3).
8. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al.— A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *NEJM*, 2014, **370**, 1393-1401.
9. Macklin R.— The ethical problems with sham surgery in clinical research. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 992-996.
10. Horng S, Miller FG.— Is placebo surgery unethical ? *N Engl J Med*, 2002, **347**, 137-139.
11. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JO, et al.— Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes- 3 years outcomes. *N Engl J Med*, 2014, **370**, 2002-2013.
12. Scheen AJ, De Flines J, Rorive M, et al.— La chirurgie métabolique, vers une (r)évolution de la chirurgie bariatrique. *Rev Med Liège*, 2011, **66**, 183-190.
13. Lefkowitz MP.— LCZ696, an angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI) : clinical development in heart failure and hypertension. *BMC Pharmacology* 2011, **11** (Suppl 1): O3. <http://www.biomedcentral.com/1471-2210/11/S1/O3>.
14. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.— Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 2014, **371**, 993-1004.
15. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH.— Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends Biochem Sci*, 2007, **32**, 71-77.
16. Peterson AS, Fong LG, Young StG.— PCSK9 function and physiology. *J Lipid Res*, 2008, **49**, 1152-1156.
17. Ding Q, Strong A, Patel KM, et al.— Permanent alteration of PCSK9 with in vivo CRISPR-Cas9 genome editing. *Circ Res*, 2014, **115**, 488-492.
18. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al.— Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older in atherosclerotic risk factors. A randomized clinical trial. *JAMA*, 2014, **312**, 2510-2520.
19. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE.— Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA*, 2014, **311**, 1632-1640.
20. Ebinger M, Winter B, Wendt M, et al.— Effect of use of ambulance-based thrombolysis on time to thrombolysis in acute ischemic stroke. A randomized clinical trial. *JAMA*, 2014, **311**, 1622-1631.
21. Wang G, McCain ML, Yang L, et al.— Modeling the mitochondrial cardiomyopathy of Barth syndrome with induced pluripotent stem cell and heart-on-chip technologies. *Nature Medicine*, 2014, **20**, 616-623.
22. Ali ZA, de Jesus Perez V, Yuan K, et al.— Oxidoreductive regulation of vascular remodeling by receptor tyrosine kinase ROS1. *J Clin Invest*, 2014, **124**, 5159-5174.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr H. Kulbertus, Revue Médicale de Liège, CHU de Liège, Site Sar-Tilman, 4000 Liège, Belgique. Email : rmlg@chu.ulg.ac.be