

Nouveautés en cardiologie



Cœur et Santé

AG 2017

Michel PEROT



Nouveautés en cardiologie

Les nouveautés pharmacologiques

Hypercholestérolémie et Inhibiteurs PCSK9

Anticoagulants oraux directs

Inhibiteurs mixtes de l'angiotensine et néprylisine



Nouveautés en cardiologie

Les nouveautés interventionnelles

La valvuloplastie aortique percutanée (TAVI)

Les Pacemaker sans sondes



Hypercholestérolémie

- ▶ Rappelons que le cholestérol est un facteur de risque majeur causal de la maladie coronaire : il n'y a pas de doute scientifique à ce sujet. Les données d'études épidémiologiques, d'études d'intervention et d'études génétiques ont bien fait la démonstration scientifique de ce fait. Nous avons à notre disposition des hypolipémiants très efficaces : ce sont les **statines**. Ces médicaments ont une action sur le mauvais cholestérol, le LDL cholestérol, qu'ils abaissent de façon importante. Cette baisse du LDL cholestérol par les statines :
 - ▶ permet de diminuer la progression de l'athérome
 - ▶ a un effet de stabilisation des plaques d'athérome
 - ▶ a un effet de réduction des événements cardiovasculaire surtout chez les patients à haut risque cardiovasculaire.



Hypercholestérolémie

- Malgré l'utilisation très large de ces statines, il reste des **besoins cliniques non satisfaits** :
- chez les patients intolérants à ces médicaments
- chez les patients sévères qui ont une hypercholestérolémie familiale avec une baisse insuffisante du LDL cholestérol malgré de fortes doses de statine
- chez les patients qui ont ce qu'on appelle une hypertriglycéridémie sévère
- chez les patients qui présentent une élévation de la "LPa" qui est un facteur risque cardiovasculaire pour lequel on n'a pas de traitement



Hypercholestérolémie

- Le progrès thérapeutique le plus avancé viendrait **des anticorps anti PCSK9**
- La protéine PCSK9 est une protéine impliquée dans la régulation du cholestérol.
- Très schématiquement, cette protéine est responsable de la destruction du récepteur cellulaire du LDL cholestérol. Il a été montré chez des patients qui ont une mutation dite “**gain de fonction**” de cette protéine, que cela entraîne une hypercholestérolémie familiale avec diminution de ces récepteurs au LDL cholestérol et ainsi augmentation du LDL cholestérol sanguin



Hypercholestérolémie

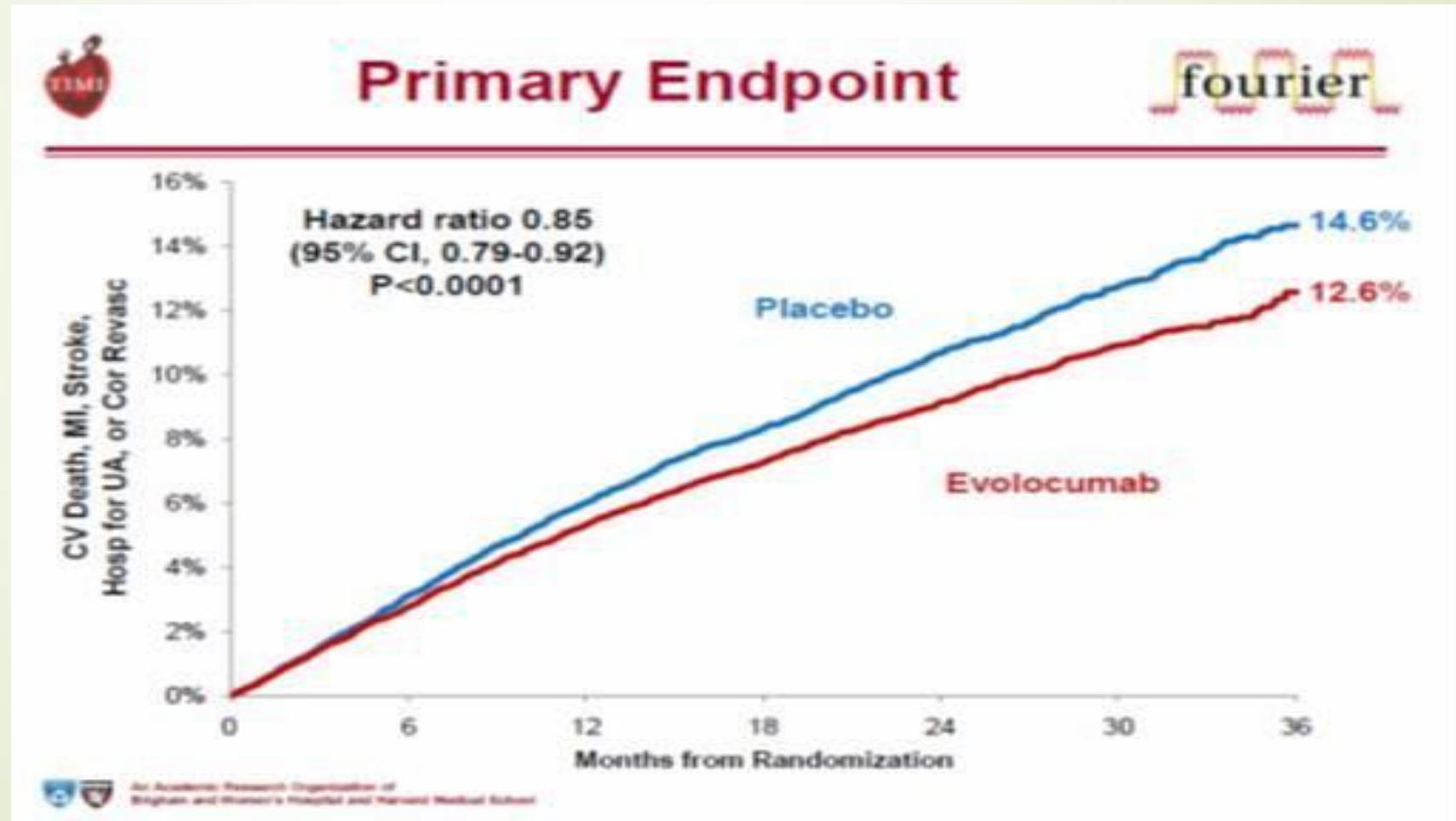
- ▶ Inversement il existe aussi des sujets qui ont une perte de fonction de cette protéine et qui ont donc plus de récepteur au LDL cholestérol avec cholestérol sanguin bas et moins ou pas d'athérome. Ce sont des chercheurs français qui ont découvert cette nouvelle cible thérapeutique à partir d'une famille qui avait une mutation "gain de fonction" de la protéine PCSK9 responsable d'une hypercholestérolémie familiale
- ▶ C'est grâce à cette découverte qu'une nouvelle classe de médicament a été mise au point : ce sont des anticorps "**anti PCSK9**" qui sont des **médicaments injectables**. Ces médicaments sont très efficaces avec une **baisse du LDL cholestérol de 50 à 60%** et aux vues des études actuelles leur tolérance semble très bonne



Hypercholestérolémie

- ▶ FOURIER, étude multinationale (49 pays, 1242 sites), randomisée, en double aveugle portait sur **27764 sujets** avec une maladie athéromateuse prouvée (antécédent d'IDM, d'AVC, AOMI), âgés de 40 à 85 ans (75% d'hommes) et déjà sous statine. Elle comportait deux groupes « actifs » recevant des doses différentes d'evolocumab : 140 mg 1/15jours ou 420 mg 1/mois et un groupe placebo

Hypercholestérolémie





Hypercholestérolémie

- ▶ L'étude est positive puisque l'anticorps PCSK9 evolocumab (Repatha®, Amgen), administré en complément d'une statine contre placebo, **abaisse significativement le critère primaire** qui était un composite d'événements cardiovasculaires (mortalité cardiovasculaire, IDM et AVC non fatals, revascularisations coronaires et angor instable) **de 15%**, après un suivi moyen de 26 mois. Il est observé une réduction significative de 20% du critère secondaire composite en 3 points (mortalité cardiovasculaire, IDM et AVC non fatals), de 27% des IDM, de 20% des AVC ischémiques, mais sans tendance significative pour une réduction de la mortalité cardiovasculaire ou totale

Hypercholestérolémie

- **FOURIER** vient confirmer la causalité LDL (on ne parle plus d'hypothèse LDL !). Le seul bémol est la durée trop courte de l'étude (≈ 2 ans), qui explique certainement l'absence de bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire. Il faut noter également qu'abaisser le LDL-cholestérol en moyenne à **0,30 mg/dL** (valeur jamais atteinte jusqu'à présent) est à la fois bénéfique sur le plan cardiovasculaire, mais aussi bien toléré
- Au regard des polémiques actuelles, ces résultats confirment bien la « **cible LDL** » et **l'absolue nécessité de traiter l'hypercholestérolémie**
- Par contre l'écueil principal, c'est le **problème économique** de cette thérapie qui est très onéreuse et pose donc le problème de sa prise en charge par l'assurance maladie



Insuffisance cardiaque

- ▶ Les médicaments habituellement utilisés pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensinogène ou des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) lorsque les IEC n'étaient pas tolérés, en association avec les bêta-bloquants et/ou les diurétiques. Ces médicaments sont sur le marché depuis de nombreuses années.



Insuffisance cardiaque

- Précédemment appelé LCZ696, Entresto est une combinaison de valsartan et de sacubitril, qui a un double effet :
 - Le valsartan est un ARA II, il bloque les récepteurs de l'angiotensine II, en supprimant les effets nocifs sur le système cardiovasculaire
 - Le sacubitril est le premier représentant d'une nouvelle classe de médicaments appelés inhibiteurs de néprilysine : en bloquant cette enzyme, il améliore les systèmes de protection neuro-hormonale du cœur

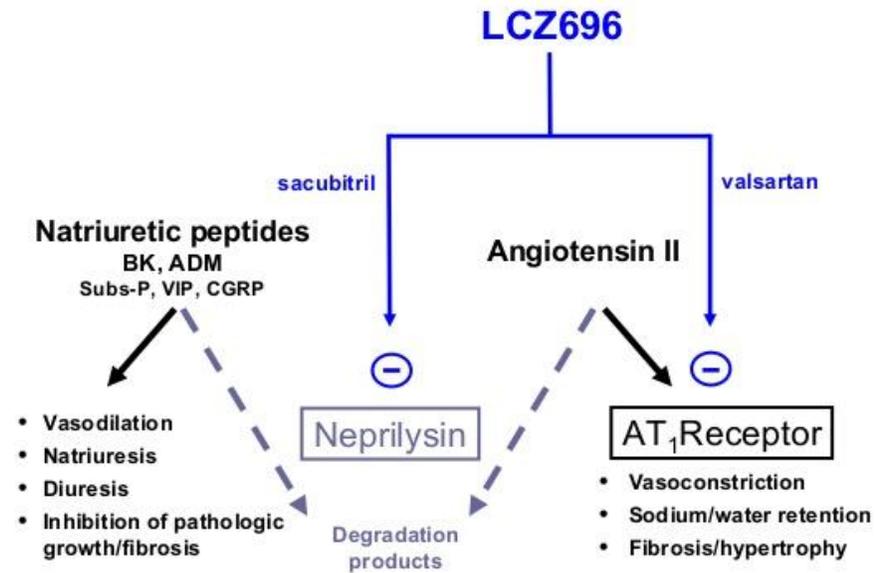


Insuffisance cardiaque

- **Un essai clinique sur 8000 patients : Paradigm**
- L'essai a été arrêté prématurément quand il a été constaté qu'Entresto était plus efficace que l'énalapril dans la réduction des décès par maladie cardio-vasculaire. Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 27 mois. Au cours de cette période, 13,3% des patients traités avec Entresto sont morts d'une maladie cardiovasculaire contre 16,5% des patients traités avec l'énalapril.
- L'essai a également conclu que Entresto réduisait le nombre de patients qui ont dû être hospitalisés pour insuffisance cardiaque. Bien que les patients inclus dans l'essai aient été précédemment traités avec des IEC ou ARA II, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) a conclu qu'un avantage similaire pouvait être attendu chez les patients non précédemment traités avec ces médicaments

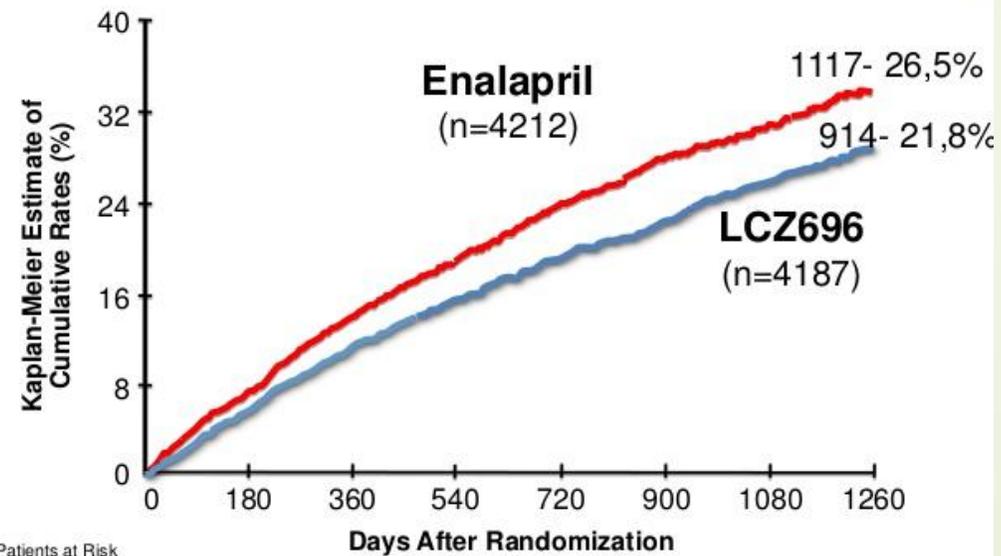
Insuffisance cardiaque

Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition (ARNI): LCZ696



Insuffisance cardiaque

PARADIGM-HF: Cardiovascular Death or Heart Failure Hospitalization (Primary Endpoint)

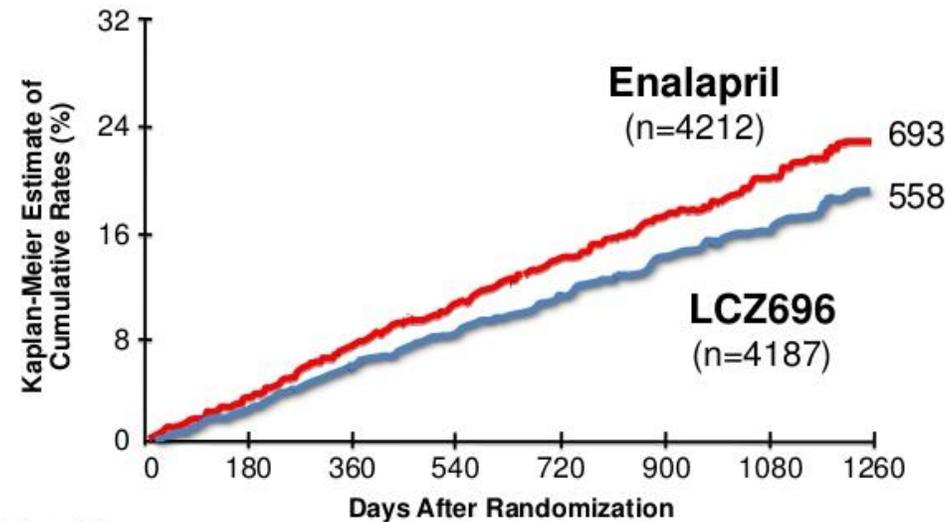


Patients at Risk

LCZ696	4187	3922	3663	3018	2257	1544	896	249
Enalapril	4212	3883	3579	2922	2123	1488	853	236

Insuffisance cardiaque

PARADIGM-HF: Cardiovascular Death



Patients at Risk

LCZ696	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
Enalapril	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279



Insuffisance cardiaque

- C'est donc une avancée majeure dans la prise en charge des patients souffrant d'insuffisance cardiaque et restant symptomatiques
- En effet selon les recommandations actuelles Entresto reste pour l'instant réservé aux patients qui restent symptomatiques sous traitement conventionnel
- Ce médicament a, pour l'instant, une délivrance en pharmacie hospitalière



Nouveaux anticoagulants

- ▶ Les anticoagulants permettent de lutter contre la formation de caillots sanguins responsables des embolies artérielles ou veineuses
- ▶ Dans le domaine de la cardiologie c'est une pathologie fréquente :
 - ▶ La fibrillation auriculaire entraîne un risque d'embolies systémiques et surtout cérébrales responsables d'AVC
 - ▶ Les phlébites des membres inférieurs entraînent un risque d'embolies pulmonaires



Nouveaux anticoagulants

- Jusqu'à il y a quelques années nous ne disposions que des antivitamines K (Sintrom, Previscan, Coumadine)
- Ces médicaments sont efficaces mais leur marge thérapeutique est étroite avec une importante variabilité
- Les AVK empêchent le mécanisme de réduction de la vitamine K (qui n'est pas active quand elle est oxydée), empêchant ainsi la synthèse des facteurs vitamine K dépendants. 90% de la vitamine K absorbée circule liée à l'albumine, inactive, cela explique l'action prolongée des AVK après arrêt du traitement
- L'effet thérapeutique est donc décalé avec retard de l'efficacité à l'initiation et retard de la neutralisation à l'arrêt du traitement



Nouveaux anticoagulants

- ▶ Tout facteur qui influence le cycle normal de la vitamine K peut modifier cet équilibre (augmentation de l'apport par l'alimentation...). Un grand nombre de médicaments interfèrent avec le métabolisme et la pharmacodynamique des AVK, entraînant soit une potentialisation (anti inflammatoires), soit une inhibition (inducteurs enzymatiques, anti-épileptiques par exemple) de l'activité des AVK
- ▶ Les posologies d'AVK dépendent de la molécule et de la sensibilité du malade à ce médicament. Cette sensibilité est imprévisible et donc, la posologie doit être adaptée et contrôlée régulièrement en fonction des tests de coagulation

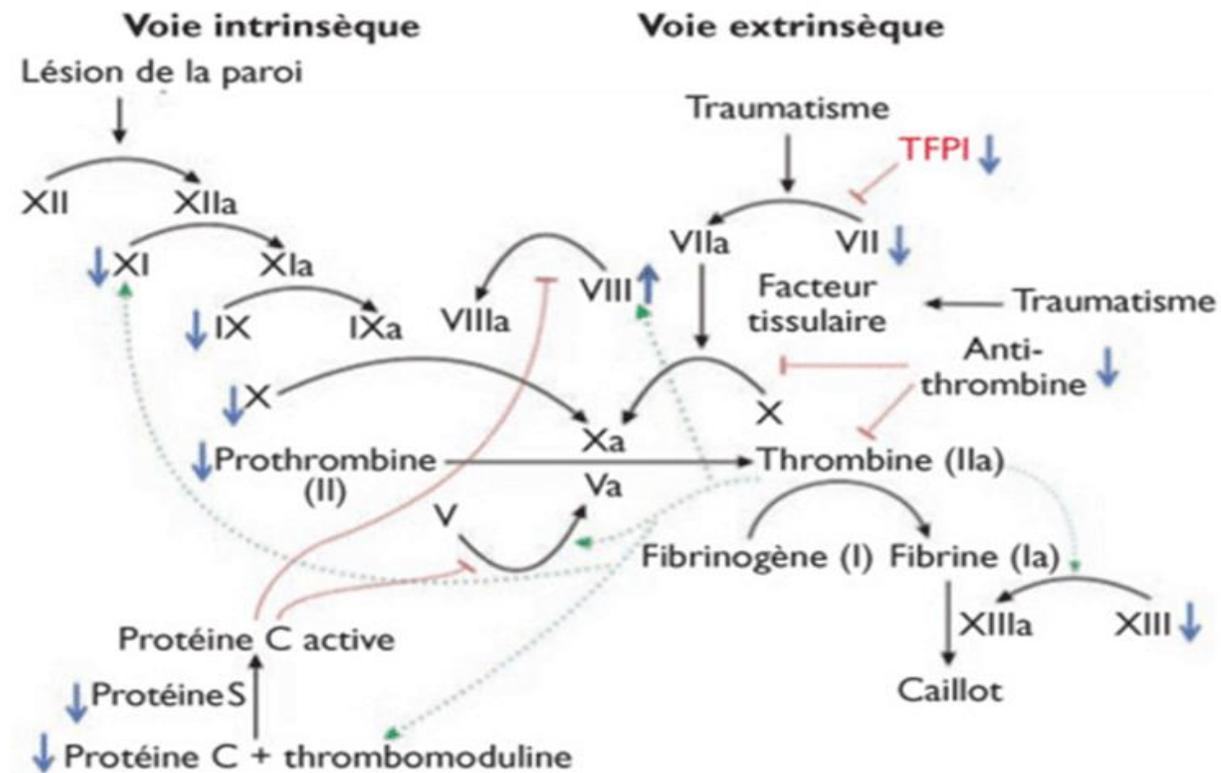


Nouveaux anticoagulants

- Les anticoagulants oraux directs (AODs) inhibent de façon spécifique et directe les facteurs de la coagulation activés qui sont soit la thrombine (facteur IIa) (seul représentant de la classe : dabigatran : Pradaxa), soit le facteur de Stuart activé (facteur Xa (-xabans : Eliquis = apixaban ou Xarelto = rivaroxaban))
- Les améliorations pharmacologiques apportées par ces médicaments permettent une utilisation à dose fixe et sans suivi biologique du fait de variabilités intra et inter-individuelles nettement moindres que les anti-vitamines K
- Les AODs inhibent directement, réversiblement et spécifiquement un facteur activé de la coagulation, à l'inverse des anti-vitamines K

Nouveaux anticoagulants

Figure 1-Cascade de la coagulation





Nouveaux anticoagulants

- ▶ En pratique, quel est le problème et pourquoi une polémique ?
 - ▶ Pour l'assurance maladie c'est beaucoup plus cher pour une amélioration du service rendu qu'elle juge mineure
 - ▶ Pour les médecins le risque c'est l'hémorragie et c'est l'absence d'antidote : c'était vrai il y a quelques années mais ce n'est plus le cas car il existe un antidote spécifique de Pradaxa et bientôt nous aurons à disposition un antidote de tous les antiXa. Il faut noter qu'il n'y a pas, au sens strict, d'antidote des AVK



Nouveaux anticoagulants

► Pour conclure

- La sécurité d'utilisation est réelle « dans la vraie vie ». Il n'y a pas plus d'hémorragies en particulier intracrâniennes et elles sont souvent moins graves. Dans la « vraie vie » le recours à l'antidote a été exceptionnel
- L'efficacité est largement équivalente aux AVK
- Le confort pour les patients, sans nécessité de contrôle, est patent
- Les contre-indications comme l'insuffisance rénale sévère, l'âge avancé doivent être scrupuleusement respectées
- Un patient bien équilibré sous AVK ne doit pas être substitué

Le stimulateur cardiaque sans sonde

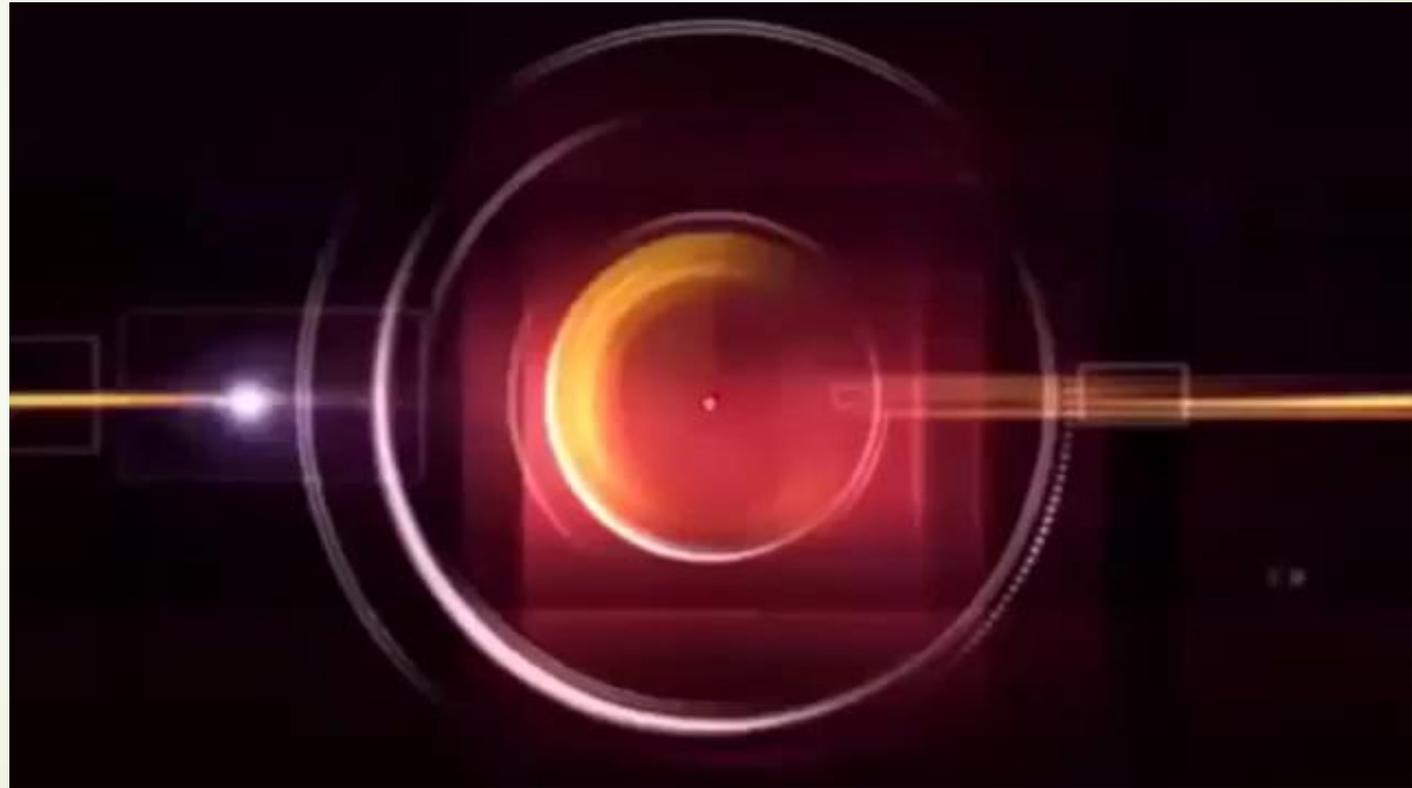




Le stimulateur cardiaque sans sonde

- Ce pace maker est pour l'instant réservé simplement et essentiellement aux patients en arythmie qui présentent des troubles conductifs entre oreillettes et ventricules
- Il ne prend pas en compte l'oreillette et les patients en rythme sinusal
- C'est probablement la première étape vers des systèmes sans sondes, plus complets. Les sondes étant le talon d'Achille des systèmes actuels
- Problème de l'incinération

Le stimulateur cardiaque sans sonde





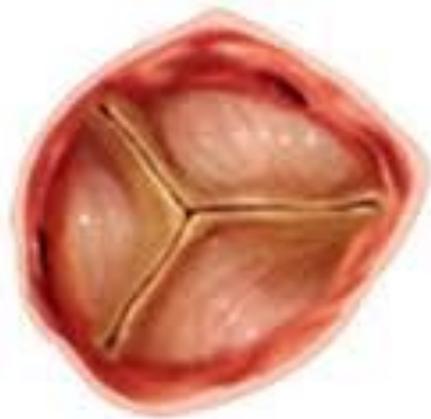
Le remplacement valvulaire aortique par voie percutanée: TAVI

C'est une technique développée depuis 2002 sous l'impulsion du Pr CRIBIER, cardiologue interventionnel français à Rouen pour traiter, au départ, des patients atteints de rétrécissement aortique inopérables chirurgicalement

On implante, le plus souvent par voie fémorale, une valve à l'intérieur de la valvule aortique déficiente et rétrécie comme on pose un stent, en déployant le système par l'intermédiaire d'un ballon que l'on va gonfler

Parfois la voie d'abord fémorale est impossible et il faut avoir recours à d'autres abords tels que la carotide ou directement au travers de la paroi thoracique en passant par la pointe du cœur

TAVI



Valve normale

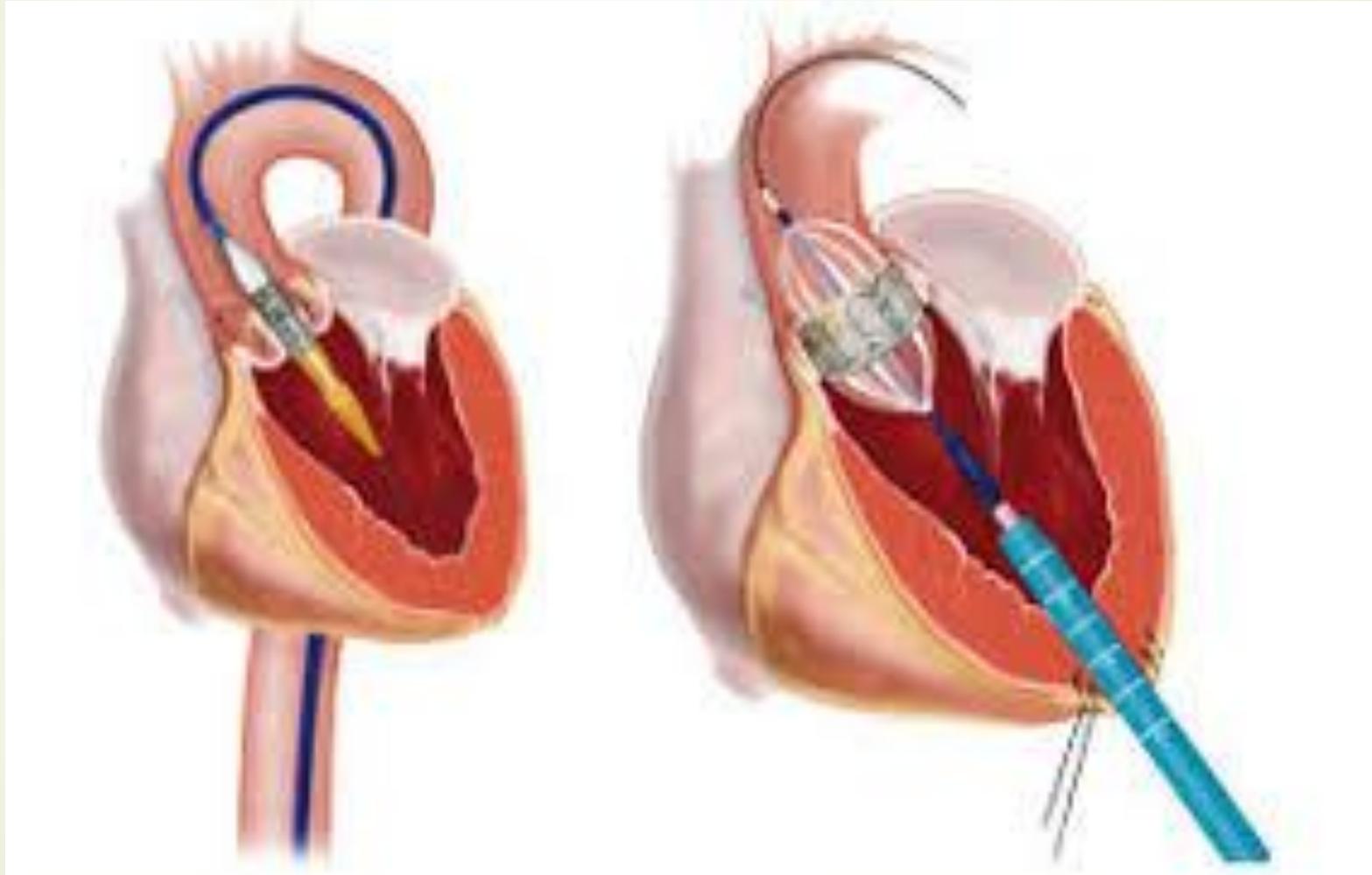


Rétrécissement aortique avec
calcification de la valve

TAVI



TAVI





TAVI

- C'est une révolution technique
- Aujourd'hui on considère que le risque d'un TAVI n'est pas supérieur à celui de la chirurgie cardiaque et les dernières études montrent même un risque légèrement inférieur
- Environ 20% d'implantation de pacemaker du fait des troubles conductifs



TAVI

- ▶ Cependant ces avancées sont le résultat d'une grande rigueur :
 - ▶ Dans le choix des patients éligibles avec un bilan multidisciplinaire, clinique, échographique, coronarographique, vasculaire et gériatologique (Heart Team)
 - ▶ Dans la formation des opérateurs qui opèrent le choix dans ce cadre multidisciplinaire et réalisent l'acte
 - ▶ Dans les conditions techniques de réalisation en centres de référence agréés et équipés de chirurgie cardiaque



CONCLUSION

- ▶ Ce que je vous ai présenté n'est pas exhaustif
- ▶ Les progrès en médecine et cardiologie sont nombreux et constants mais ils génèrent des coûts très importants pour la société
- ▶ Nous ne devons pas oublier la prévention des maladies cardiovasculaires et le contrôle des facteurs de risques qui en est le pilier
- ▶ Continuons à faire passer ce message aux jeunes générations : c'est le rôle d'une association telle que la nôtre