



LA REVUE DES YAC

Young Algerian Cardiologists

2024 - **Numero 03** - La revue des YAC

LES ENSEIGNEMENTS
DE 2023
POUR LA PRATIQUE
DE 2024

- **AHA** (American Heart Association)
- **PCR Valve**
- **Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2023**

SOMMAIRE DE LA REVUE DES YAC

Quoi de neuf au TCT de 2023

1. Étude AGENT IDE TCT 23	4
2. Etude RADIANCE	8
3. Étude ALIGN AR	12

Quoi de neuf au PCR valve 2023

4. Étude VALVOSOFT project PCRValve	16
5. Étude CLASP IID	20
6. Étude REASSESS 2	24

Quoi de neuf au congrès de l'AHA 2023

7. Etude ESPRIT	29
8. Etude Orbita 2	33
9. Le Lepodisiran étude sur la LPa	36
10. Étude SELECT a l'AHA 2023	40
11. Etude Leaf : la perte pondérale pré ablation de la fibrillation atriale	43
12. Etude KARDIA-1 AHA 2023	45
13. Etude ARTESIA	49
14. Etude AZALIA-TIMI 71	54
15. Etude POWDER-AF2	57
16. Etude DAPA MI	64

Rédactrice en chef :

Yasmina Bououdina

Comité de lecture :

Professeur Brahim Kichou, CHU Tizi Ouzou,

Professeur Mohammed Chettibi, CHU Beni messous

Professeur Nadia Laredj, CHU d'Oran

Professeur Adel Bouraghda, CHU de Blida

Professeur Yazid Aoudia, EPH Tipaza

Professeur Aldjia Kachenoura, CHU Bejaia

Professeur Leila Manamani, CHU d'Annaba

Professeur Yasmina Benchabi , CHU de Constantine

Professeur Meziani Tani, CHU Tlemcen

Professeur Kaddour, CHU de Setif,

Professeur Ag Dalia Djermane, CHU Mustapha

Docteur Amine Abbou , CHU de Sidi Bel Abbes



Dr. Izzeddine
BENCHEBOUB

Hôpital militaire d'Oran

L'ÉTUDE AGENT IDE : COMPARAISON DU BALLON ENROBÉ DE MÉDICAMENT ET DE L'ANGIOPLASTIE PAR BALLON SIMPLE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE RESTÉNOSE INTRA-STENT : JUSTIFICATION, CONCEPTION ET RÉSULTATS PRIMAIRES

Résumé :

Contexte : Le ballon enrobé de médicament (DCB) est une technologie développée pour traiter la maladie coronarienne obstructive (MCO) et la resténose intra-stent (RIS). La gestion de la resténose coronarienne est cliniquement complexe et fréquente. Le DCB Agent utilise un excipient inactif pour délivrer efficacement une dose thérapeutique ciblée de paclitaxel sur la paroi du vaisseau.

Conception de l'étude : L'étude AGENT IDE est un essai prospectif, multicentrique, randomisé et contrôlé, mené auparavant pour évaluer la supériorité de l'agent DCB par rapport à l'angioplastie par ballon simple dans le traitement des patients souffrant d'une RIS. Au total, 480 patients présentant une RIS d'une longueur de lésion déjà traitée <26 mm et un diamètre de vaisseau de référence >2,0 mm à ≤4,0 mm ont été randomisés. Les sujets avec un infarctus du myocarde récent, des lésions complexes ou un thrombus dans le vaisseau cible ont été exclus. Le critère d'évaluation principal est le taux d'échec de la lésion cible à 12 mois (ELC : composite

de toute revascularisation de la lésion cible (RLC) induite par l'ischémie, de l'infarctus du myocarde lié au vaisseau cible ou du décès d'origine cardiaque) et sa supériorité a été testée dans le groupe test par rapport au groupe témoin. Les sujets ont été suivis pendant 5 ans après l'intervention de référence. Ce critère est survenu significativement différemment chez 17,9 % du groupe AGENT et chez 28,7 % du groupe angioplastie, soit une différence absolue de 10,7 % (P = 0,0063).

Conclusion :

L'étude IDE AGENT a évalué l'efficacité et l'innocuité du ballon enrobé d'agent médicamenteux (DCB) pour le traitement des RIS coronaire par rapport à l'angioplastie par ballonnet simple.

Mots clés :

Le ballon enrobé de médicament, resténose intra-stent, Revascularisation.

Introduction :

Malgré les progrès de la technologie des stents

coronaires, la resténose intra-stent (RIS) reste une complication fréquente de l'intervention coronaire percutanée (ICP) (1), représentant environ 10 % de tous les cas. Les patients atteints de RIS sont souvent traités par une nouvelle ICP utilisant soit une angioplastie par ballon seule, soit la pose d'un stent à élution médicamenteuse (DES) supplémentaire. Bien que des essais randomisés aient montré la supériorité du DES par rapport à l'angioplastie par ballon dans la réduction des resténoses(2, 3), l'ajout de couches métalliques supplémentaires peut être problématique dans certaines situations.

La technologie des ballons enrobés de médicament (DCB) a été développée comme alternative pour traiter la maladie coronarienne

athérosclérotique (MC) et la RIS. Les DCB offrent l'avantage de ne pas introduire de couches de stent supplémentaires (Figure 1), ce qui peut réduire la prolifération néointimale, l'impaction de la lumière et les complications mécaniques (4). Comparativement à l'implantation répétée de DES, l'utilisation de DCB peut être particulièrement bénéfique chez les patients à risque accru de complications thrombotiques (5) ou nécessitant une durée plus courte de double anti agrégation plaquettaire (DAPT)(6). De

plus, les DCB peuvent être avantageux dans les cas d'anatomie coronaire complexe, de maladie des petits vaisseaux et d'autres contre-indications à la pose de stent(7, 8).

Figure

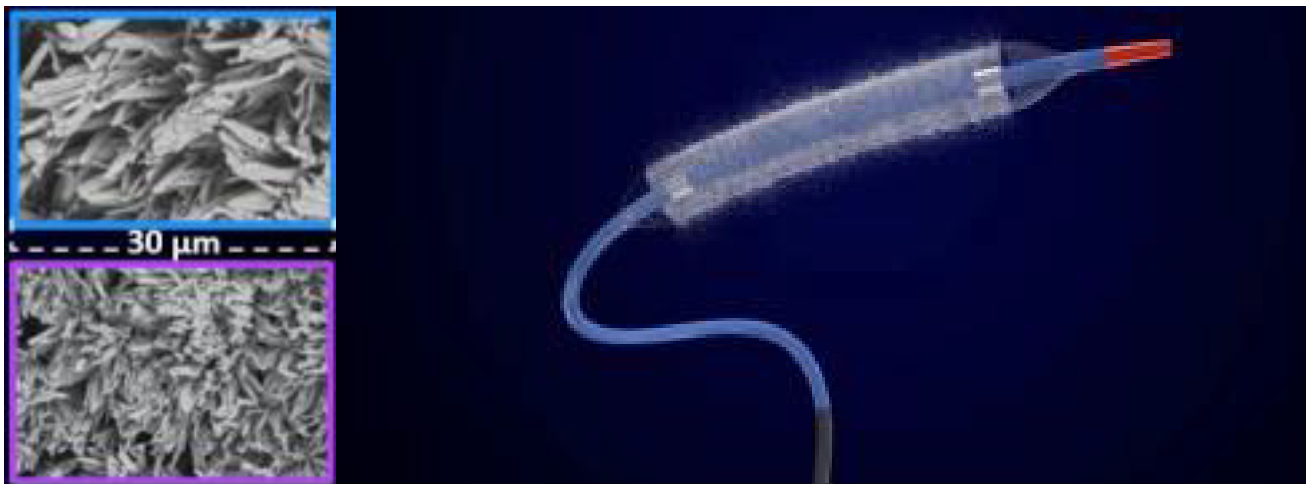


Figure 1 :L'agent DCB : Ballon à élution de paclitaxel .Dose de 2 mcg/mm².Cristaux lipophiles hydrophobes à arêtes vives. Absorption rapide et rétention durable

Bien que les médecins européens aient un accès commercial aux DCB depuis plus d'une décennie, les médecins américains ont été limités dans leur utilisation en raison de l'absence d'approbation par la Food and Drug Administration (FDA). Les DCB ont reçu une recommandation de classe IA pour le traitement de la RIS coronaire dans les recommandations européennes de 2014 et sont largement utilisés à cette fin(8, 9).

L'étude AGENT IDE a été conçue pour fournir des preuves à l'appui de l'approbation du dispositif Agent aux États-Unis, et elle a évalué la sécurité et l'efficacité de l'agent DCB par rapport à l'angioplastie par ballon simple (ABS) chez les patients souffrant d'une RIS d'une lésion déjà traitée.

Matériel et méthode :

Cette étude était un essai prospectif, multicentrique, en simple aveugle et de supériorité qui a comparé l'agent DCB à l'ABS pour le traitement des patients atteints de RIS dans un maximum de 40 sites cliniques aux États-Unis. Initialement, 480 sujets ont été recrutés. Les critères d'inclusion pour les patients éligibles à l'étude étaient un âge ≥ 18 ans et une RIS dans une lésion déjà traitée, avec un diamètre du vaisseau de référence estimé visuellement entre $>2,0$ mm et $\leq 4,0$ mm et une longueur de <26 mm. Les critères d'exclusion comprenaient un infarctus du myocarde récent, une maladie de l'artère coronaire gauche non protégée, la présence de thrombus dans le vaisseau cible, une maladie de la veine

saphène ou du greffon artériel, ou une fraction d'éjection du ventricule gauche <25 %. Les patients éligibles ont été randomisés dans un rapport 2:1 pour recevoir un traitement par DCB ou ABS, respectivement.

Tous les patients ont subi une évaluation angiographique de référence pour caractériser la lésion cible, avec une éligibilité basée sur les estimations visuelles de l'angiographie. Les angiographies ont été évaluées de manière centralisée par le laboratoire central d'angiographie. Le suivi clinique a été effectué à l'hôpital, à 30 jours, à 6 mois, à 12 mois, puis annuellement jusqu'à 5 ans après l'intervention initiale.

Le critère principal d'évaluation de l'étude AGENT IDE était le taux d'échec de la lésion cible (ELC) à 12 mois, défini comme la survenue composite d'un infarctus du myocarde (avec ou sans onde Q) lié au vaisseau cible(10), d'une revascularisation due à l'ischémie, d'un traitement de l'insuffisance cardiaque ou de tout décès cardiaque. Les critères cliniques secondaires comprenaient le décès toutes causes confondues, la revascularisation de la lésion cible (RLC), les composantes individuelles de l'ELC (définie comme toute RLC, une ischémie myocardique liée au vaisseau cible ou un décès cardiaque causé par une ischémie) ou une thrombose de stent

(TS) (définie par le Consortium de recherche académique)(11).

Méthodes statistiques : Le taux attendu de l'ELC à 12 mois était estimé à 10,6 % dans le groupe DCB et à 21,2 % dans le groupe ABS, sur la base de données issues d'une méta-analyse d'essais historiques(8) et incluant un ajustement pour tenir compte de la revascularisation répétée survenant au cours de l'angiographie de suivi(12). Compte tenu d'un niveau de signification unilatéral de 2,5 %, un total de 480 patients ont été inclus dans l'étude, randomisés (n = 320 dans l'étude DCB et n = 160 dans la ABC), fournissant une puissance de 85 % pour démontrer la supériorité après ajustement pour l'attrition (3 %).

Résultats : l'âge moyen des patients était de 67 ans, avec une proportion de femmes de 26 %. La cohorte de patients était considérée comme globalement à très haut risque, avec environ 50 % de diabétiques, la même proportion de patients ayant des antécédents d'infarctus, et 78 % de patients souffrant d'une maladie multi vasculaire. De plus, environ 43 % des patients avaient déjà plusieurs couches de stents dans l'artère. En ce qui concerne les indications de l'ICP initiale, un angor stable concernait un peu plus de la moitié des patients, tandis qu'un NSTEMI concernait environ 38 % d'entre eux.

	AGENT DCB N=321	Balloon Angioplasty N=159
Age (years)	68.6±9.8	67.5±9.9
Female	26.8%	27.0%
Caucasian	73.8%	76.1%
Diabetes	50.5%	50.9%
Prior CABG	32.1%	27.8%
Prior Myocardial Infarction	47.8%	48.7%
Previous Congestive Heart Failure	22.4%	20.3%
History of Renal Disease	18.2%	16.4%
Lesion Length	12.97±6.33	11.88±6.51
Multiple Stent Layers	43.6%	43.4%
Indication for Index Procedure		
NSTE-ACS	37.4%	39.6%
Stable Angina	54.2%	52.8%
Silent Ischemia	1.9%	1.3%
Other Indication	6.5%	6.3%

Avant l'intervention, qui a nécessité une imagerie intravasculaire chez environ trois quarts des patients, la longueur moyenne de la lésion était de 12,97 mm dans le groupe AGENT et de 11,88 mm dans le groupe témoin. Le diamètre minimal moyen de la lumière était de 0,95 mm et 0,94 mm, respectivement, tandis que le diamètre moyen de la sténose était de 65 % et 66 %. Après l'intervention, le diamètre moyen de la lumière minimale est passé à 2,13 mm dans le groupe AGENT et à 2,15 mm dans le groupe témoin. La sténose moyenne du diamètre est tombée à environ 22 % dans les deux groupes.

À un an, le taux de succès technique et clinique dans le groupe du DCB dépassait les 90 %. Le critère d'évaluation principal était l'échec de la lésion cible, composite de la revascularisation

de la lésion cible, de l'infarctus du myocarde du vaisseau cible ou décès cardiaque. Ce critère est survenu significativement différemment chez 17,9 % du groupe AGENT et chez 28,7 % du groupe angioplastie, soit une différence absolue de 10,7 % (P = 0,0063) (Figure 2). Cela était dû à la réduction de l'infarctus du myocarde du vaisseau cible (6,4 % vs 12,3 % ; HR 0,51 ; 95 % CI 0,27-0,95, p = 0,03) et à la réduction de l'angioplastie de la lésion cible de 50 % (12,4 % vs 24,0 %, HR 0,49 ; 95 % CI 0,31-0,78, p = 0,002) avec aucune différence dans la mort cardiaque (3,0 % vs 2,0 % ; P = 0,55) (Figure 3). Il n'y a eu aucun cas de thrombose de stent définie/probable dans le groupe AGENT, contre six après une angioplastie conventionnelle par ballon (P = 0,001).

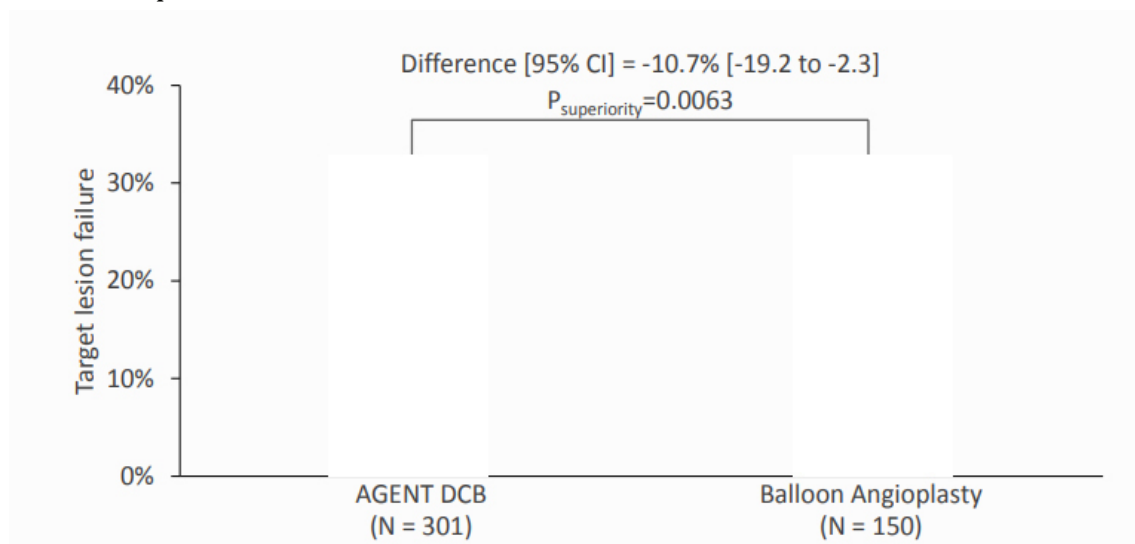
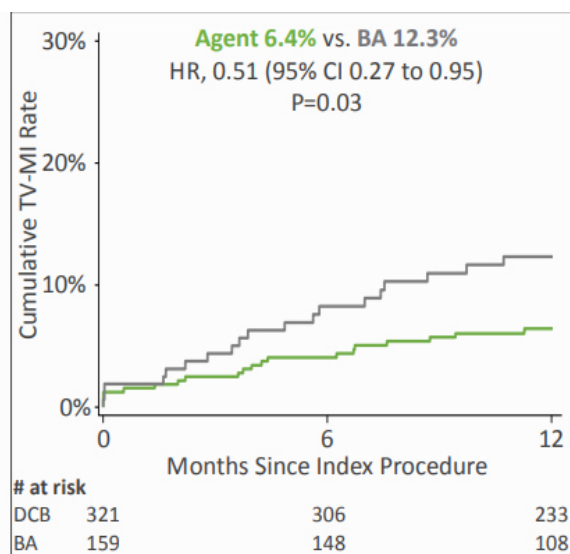
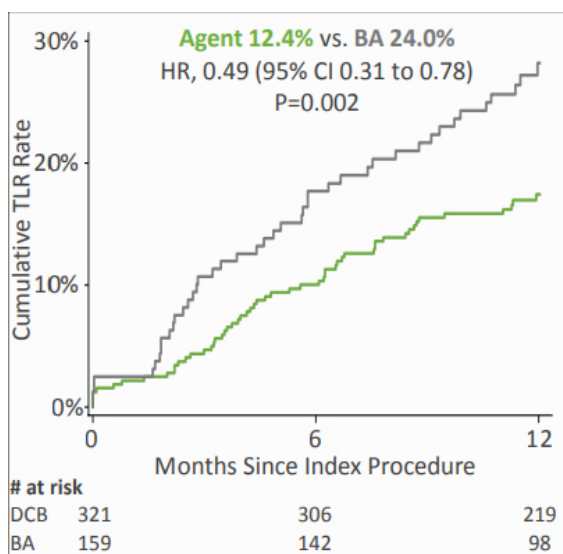


Figure 2 : Critère d'évaluation principal : ELC à 1 an. AGENT DCB a démontré des résultats supérieurs à ceux de l'ABS pour l'ELC à 1 an





Dr. Nesrine KHEDIM
CHU Tlemcen

ETUDE RADIANCE : ABAISSEMENT “DURABLE” DE LA PRESSION ARTÉRIELLE, MOINS DE MÉDICAMENTS APRÈS UNE DÉNERVATION RÉNALE ÉCHOGRAPHIQUE.

Etude présentée par Pr Ajay Kirtane (Centre médical de l'Université Columbia/Hôpital presbytérien de New York) lors du congrès TCT 2023.

Messages clés:

L'analyse regroupée de trois études de dénervation rénale par échographique a montré des réductions de la pression artérielle par rapport à une procédure fictive avec moins de médicaments ajoutés.

Introduction:

Dans le monde entier, l'hypertension artérielle est mal contrôlée et son ampleur ne cesse de croître. La modification du mode de vie et la pharmacothérapie constituent le pilier du traitement de l'hypertension, mais malgré la large disponibilité de ces stratégies, de nombreux patients souffrant d'hypertension sont sous-traités.

La dénervation rénale intravasculaire par cathéter a été étudiée comme traitement adjuvant pour la réduction de la pression artérielle (TA). Son principe repose sur l'interruption de l'activité électrique des nerfs du système nerveux sympathique à destination rénale en délivrant des ultrasons focalisés par l'intermédiaire d'un cathéter. La dénervation rénale a fourni des preuves étayant l'efficacité de la réduction de la pression artérielle pour les reins, améliorant l'efficacité du traitement et validant davantage l'acceptabilité des résultats. Deux premiers essais contrôlés fictifs

ont démontré que la dénervation rénale par échographie diminue la pression artérielle (TA) chez les patients souffrant d'hypertension légère à modérée essai RADIANCE-HTN SOLO (Lancet 2018) et d'hypertension résistante au traitement RADIANCE-HTN TRIO (Lancet 2021). Les équipes de recherches ont poursuivi leurs travaux dans l'essai RADIANCE II (JAMA cardiol 2023). Les résultats de ces trois essais ont été présentés lors du congrès Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT Octobre 2023).

Contexte et enjeux:

Le but de l'essai était de caractériser l'efficacité et la sécurité à plus long terme de la dénervation rénale à 6 mois suite à l'ajout de traitements antihypertenseurs.

Méthodologie:

L'analyse groupée RADIANCE comprend des données collectées des essais internationaux multicentriques, randomisés et contrôlés, au cours d'un suivi de six mois auprès de patients randomisés dans les trois études du programme mondial RADIANCE de Recor : RADIANCE-HTN TRIO, RADIANCE-HTN SOLO et RADIANCE II (figure1).

Individual patient data pooled analysis of RADIANCE II, SOLO, and TRIO trials at 6 months



Figure 1 : analyse groupée des données individuelles des patients des essais RADIANCE II, SOLO et TRIO à 6 mois

Au total 506 ont été randomisées selon un rapport de 2 : 1, 293 ont subi une dénervation rénale par échographie et 213 ont subi une procédure simulée. Les trois essais comportaient un régime de stabilisation des médicaments avant la randomisation, les participants à RADIANCE II et SOLO devaient arrêter leurs médicaments contre la tension artérielle 1 mois avant la dénervation et les participants à TRIO se stabilisant avec une seule pilule combinée à triple thérapie. L'ablation du nerf rénal a été réalisée avec le système de dénervation rénale endovasculaire à ultrasons Paradise. Dans chaque essai, un traitement antihypertenseur standardisé, dont l'intensité était augmentée de façon séquentielle, était réintroduit chez les patients dont la PA n'était pas à la cible de 135/85 mm Hg en automesure tensionnelle entre le 2ème et le 5ème mois après la randomisation, et ce, à l'insu de la randomisation initiale.

Critères d'inclusion : RADIANCE-HTN SOLO et RADIANCE II,

- Âge 18-75 ans
- TA [TAS] \geq 140 mm Hg et TA diastolique [DBP] \geq 90 mm Hg mais < 180/120 mm Hg) malgré la prise de 2 médicaments antihypertenseurs.
- TA ambulatoire diurne ambulatoire \geq 135/85 et <170/105 mm Hg après un sevrage de 4 semaines de leurs médicaments
- Aucun événement cardiovasculaire ou cérébrovasculaire antérieur

- Pas de diabète de type 1 ou de type 2 non contrôlé
- Débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) \geq 40 mL/min/m²
- Anatomie de l'artère rénale éligible lors d'une angiographie tomodensitométrique pré-procédurale ou d'une angiographie par résonance magnétique
- Patients avec une hypertension résistante dans l'essai RADIANCE-HTN TRIO

Critères d'exclusion :

- Causes connues et non corrigées de TA secondaire autres que l'apnée du sommeil
- Diabète sucré de type 1 ou diabète de type 2 non contrôlé
- DFGe <40 mL/min/m²
- Circonférence brachiale \geq 42 cm
- Répétition (> 1) hospitalisation pour crise hypertensive dans les 12 mois précédant la période de dépistage, ou toute hospitalisation pour crise hypertensive dans les 3 mois précédant la période de dépistage
- Apport chronique en oxygène ou ventilation mécanique autre que l'assistance respiratoire nocturne pour l'apnée du sommeil.

Critères de jugement:

Le critère de jugement principal était la variation moyenne de la PAS pendant la journée en ambulatoire à 2 mois pour chaque étude. Les critères principaux critères de jugement secondaire comprenaient : le test de

changement dans la PAS ambulatoire sur 24 heures, la PAS à domicile, la PAS au bureau et de tous les paramètres de la PAD à 2 mois.

Le principal critère de jugement composite de sécurité des événements indésirables majeurs comprenait le décès, l'insuffisance rénale et les événements emboliques, vasculaires, cardiovasculaires, cérébrovasculaires et hypertensifs majeurs à 30 jours et une sténose de l'artère rénale supérieure à 70 % détectée à 6 mois.

Résultats:

70 % des patients étaient des hommes, d'âge moyen $54,1 \pm 9,3$ ans avec une PAS initiale de jour en ambulatoire/à domicile/au bureau de $(150,5 \pm 9,8)$, $(151,0 \pm 12,4)$ et $(155,5 \pm 14,4)$ mm Hg, respectivement. De 2 à 6 mois, la pression artérielle a diminué dans les deux groupes avec titration d'antihypertenseurs, mais moins de patients ayant subi une dénervation rénale se sont vu

prescrire d'antihypertenseurs ($P = 0,004$), et moins d'antihypertenseurs supplémentaires ont été prescrites aux patients traités par dénervation rénale par rapport aux patients fictifs ($P = 0,001$). Alors que la différence non ajustée entre les groupes en matière de PAS ambulatoire diurne était similaire à 6 mois, la différence entre les groupes à l'inclusion et ajustée en fonction du médicament à 6 mois était de $-3,0$ mm Hg (IC à 95 % : $-5,7$, $-0,2$; $p = 0,033$) en faveur de dénervation rénale associée à un traitement antihypertenseur. Pour la PAS à domicile et au bureau, les différences ajustées entre les groupes en faveur de dénervation rénale associée à un traitement antihypertenseur sur 6 mois étaient de $-5,4$ mm Hg ($-6,8$, $-4,0$; $P < 0,001$) et de $-5,2$ mm Hg ($-7,1$, $-3,3$; $P < 0,001$), respectivement (figure 2). Il n'y avait pas d'hétérogénéité entre les essais. Les résultats en matière de sécurité étaient peu nombreux et ne différaient pas entre les groupes.

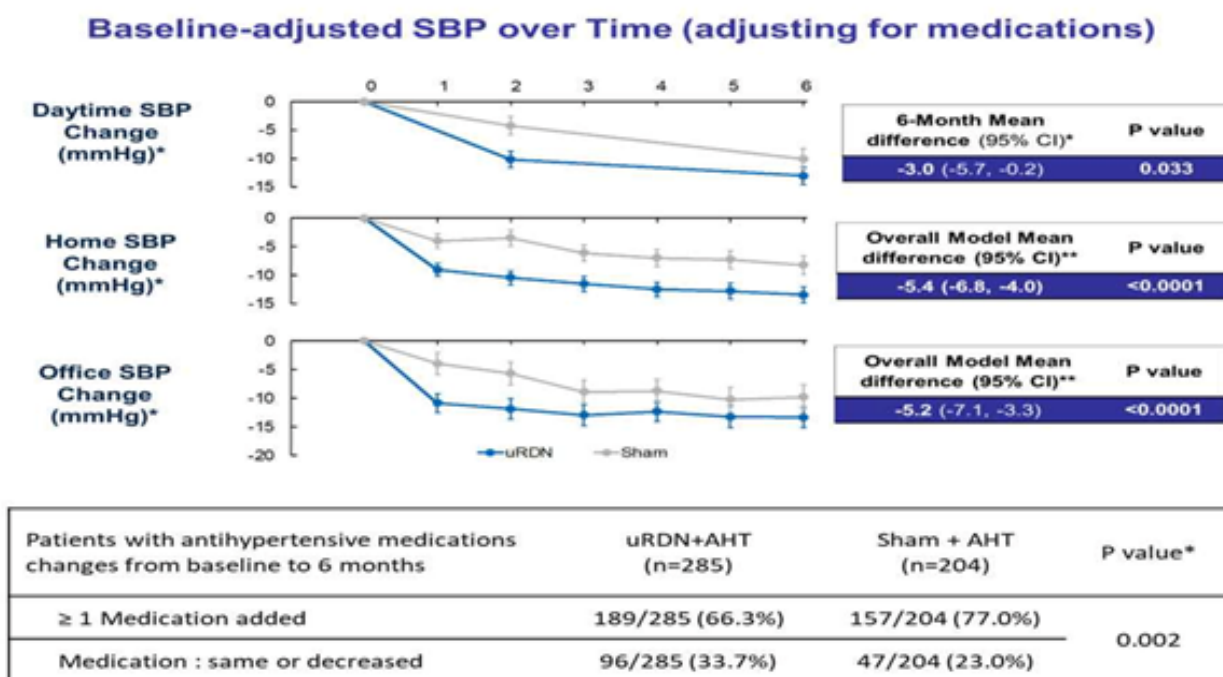


Figure 2 : PAS (Pression Artérielle Systolique) ajustée sur la base de référence dans le temps (ajusté pour les médicaments)

Discussion:

Les réductions globales sont similaires à celles observées dans les essais SPYRAL HTN-OFF MED, RADIANCE-HTN SOLO et RADIANCE-HTN TRIO. Les résultats sur six mois suggèrent la durabilité de la dénervation rénale par rapport aux contrôles fictifs. Les réductions

globales de la pression artérielle sont modestes et réalisables avec l'intensification des médicaments, mais suggèrent que la dénervation rénale peut être une alternative raisonnable pour la gestion de la pression artérielle.

Conclusion:

La dénervation rénale n'est pas destinée à remplacer le traitement médical. La FDA américaine a approuvé la dénervation rénale par ultrasons avec le cathéter Paradise vu que ses avantages l'emportent sur les risques liés à son utilisation chez les adultes souffrant d'hypertension incontrôlée qui ne répondent pas ou ne tolèrent pas les médicaments antihypertenseurs selon les critères ci-dessous:

- PA en consultation non contrôlée $\geq 140/\geq 90$ mm Hg malgré un traitement par ≥ 3 médicaments antihypertenseurs, confirmée par une PA systolique moyenne ambulatoire sur 24 heures ≥ 130 mm Hg ou une PA systolique diurne moyenne ≥ 135 mm Hg

- Un débit de filtration glomérulaire estimé ≥ 40 ml/min/1,73 m².

Chez des patients ne pouvant pas tolérer les médicaments antihypertenseurs à long terme et exprimant leur préférence à bénéficier de la procédure dans un processus de prise de décision partagée la dénervation rénale par voie endovasculaire peut être discutée.

Références bibliographiques:

1-Azizi M, Saxena M, Wang Y, Jenkins JS, Devireddy C, Rader F, Fisher ND, Schmieder RE, Mahfoud F, Lindsey J, Sanghvi K, Todoran TM, Pacella J, Flack J, Daemen J, Sharp ASP, Lurz P, Bloch MJ, Weber MA, Lobo MD, Basile J, Claude L, Reeve-Stoffer H, McClure CK, Kirtane AJ; RADIANCE II Investigators and Collaborators. Endovascular Ultrasound Renal Denervation to Treat Hypertension: The RADIANCE II Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023 Feb 28;329(8):651-661.

2-Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G et al; Collaboration sur les facteurs de risque de MNT (NCD-RisC). Tendances mondiales de la prévalence de l'hypertension et des progrès en matière de traitement et de contrôle de 1990 à 2019 : une analyse groupée de 1 201 études représentatives de la population avec 104 millions de participants. Lancette . 2021;398(10304):957-980.

3-Kirtane AJ, Sharp ASP, Mahfoud F, Fisher ND, Schmieder RE, Daemen J, Lobo MD, Lurz

P, Basile J, Bloch MJ, Weber MA, Saxena M, Wang Y, Sanghvi K, Jenkins JS, Devireddy C, Rader F, Gosse P, Sapoval M, Barman NC, Claude L, Augustin D, Thackeray L, Mullin CM, Azizi M; RADIANCE Investigators and Collaborators. Patient-Level Pooled Analysis of Ultrasound Renal Denervation in the Sham-Controlled RADIANCE II, RADIANCE-HTN SOLO, and RADIANCE-HTN TRIO Trials. JAMA Cardiol. 2023 Feb 28:e230338.



Dr. Houria EZZEROUG
EZZRAIMI
CHU Blida

ÉTUDE ALIGN AR

Une insuffisance aortique modérée à sévère concerne 1.6 % des sujets de plus de 65 ans. La chirurgie de remplacement valvulaire aortique est le gold standard en matière de prise en charge. Néanmoins, jusqu'à 1 patient sur 10 (7.8%) ne bénéficie pas de cette chirurgie (1) du fait d'un âge avancé ou d'un cumul de comorbidités le faisant basculer dans la catégorie "haut risque opératoire".

C'est dans ce contexte que le recours à un remplacement valvulaire aortique percutané s'est imposé, d'autant qu'on assiste à l'ascension fulgurante de cette procédure dans le rétrécissement aortique dont elle a révolutionné la prise en charge. Néanmoins, le remplacement percutané pour une insuffisance aortique native isolée comporte des difficultés techniques, du fait de particularités anatomiques: l'absence de calcifications de l'anneau et des cusps aortiques, la dilatation de la racine aortique ainsi que la présence d'un large anneau, de forme ellipsoïde. Plusieurs

essais ont d'ailleurs été menés, employant des prothèses TAVI "Off label", destinées à la prise en charge du rétrécissement aortique, et ont observé un taux significatif de complications, représentées notamment par la délocalisation et l'embolisation de la prothèse, ainsi que la survenue de fuites para valvulaires significatives.

L'étude ALIGN AR, présentée lors du congrès TCT 2023, a été menée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'un dispositif spécialement conçu et dédié pour les patients présentant une insuffisance aortique sévère isolée. Il s'agit du système Trilogy, illustré dans la figure 1, qui se distingue des autres dispositifs TAVI par la présence de trois repères qui pénètrent dans les sinus aortiques et qui s'ancrent sur les feuillets, permettant une meilleure fixation et prévenant ainsi l'embolisation.

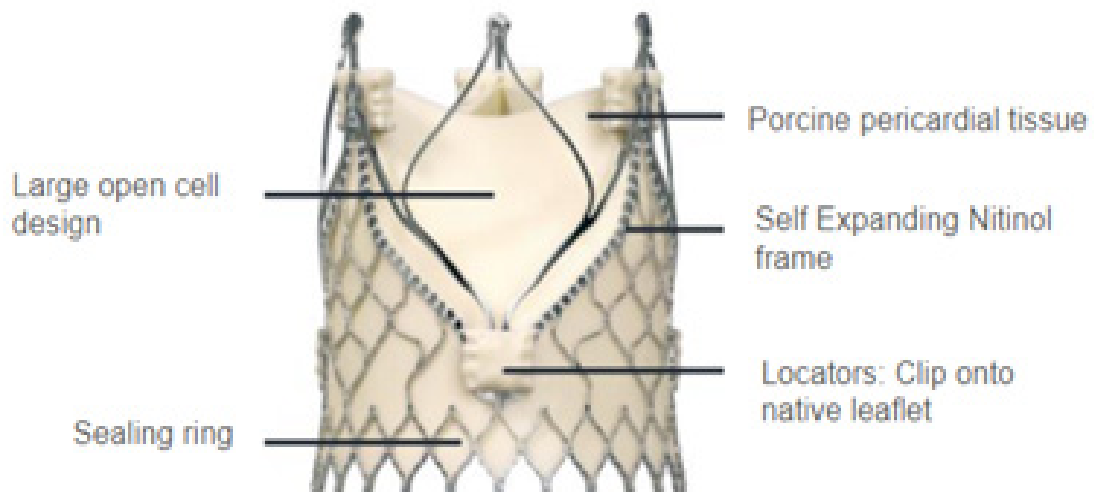


Figure 1: Prothèse Trilogi (JenaValve) (3)

Design:

Align AR est une étude multicentrique, prospective, à bras unique ayant colligé 180 patients, d'un âge moyen de 75 ans, atteints d'une insuffisance aortique sévère (grade ≥ 3), symptomatique (classe NYHA à 2 ou plus), à haut risque chirurgical, évalué par la heart team (Figure 2).

Ont été exclus de l'étude; les patients porteurs d'uni/bicuspidie, d'une dilatation de la racine aortique $> 50\text{mm}$, d'une prothèse valvulaire aortique ou nécessitant une revascularisation coronaire.

Le critère primaire de sécurité était un critère composite de mortalité toute cause, d'AVC, de saignement majeur, de complications vasculaires majeures, d'intervention valvulaire, recours à une stimulation cardiaque définitive, d'une fuite paraprothétique plus que modérée basée sur les critères VARC 2.

Le critère primaire d'efficacité était la mortalité toute cause.

Les critères secondaires ont inclus la mortalité cardio-vasculaire, un AVC invalidant, les performances hémodynamiques de la prothèse, le remodelage VG ainsi que la classe fonctionnelle NYHA et la qualité de vie.

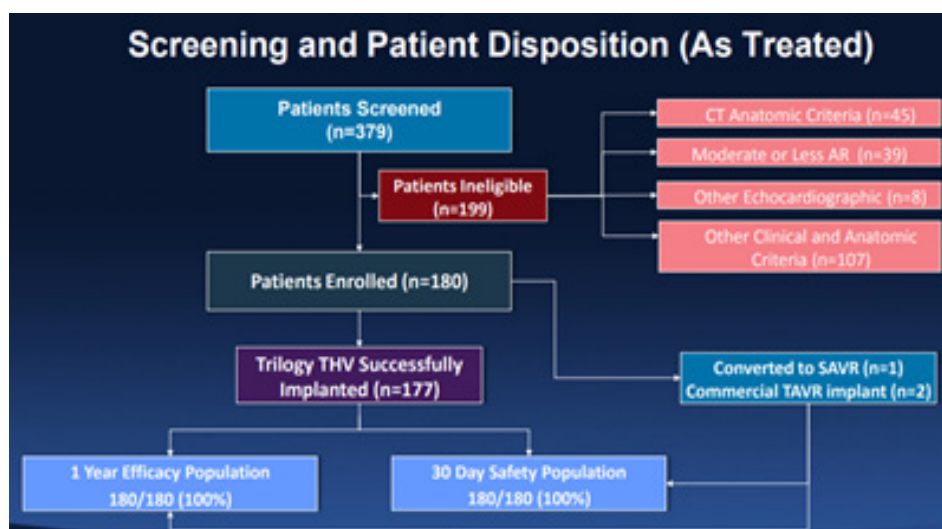


Figure 2: Design de l'étude (3)

Résultats:

L'étude à bras unique a atteint à la fois les objectifs de sécurité et d'efficacité établis sur la base de données historiques.

Le critère primaire de sécurité (Figure 3), critère composite, s'est élevé à un taux de 27%, largement et significativement en dessous de l'objectif établi de non infériorité qui était de 40.5% ($p < 0.001$). (3)

Le critère primaire d'efficacité (figure 4), soit la mortalité toute cause à 1 an qui a atteint un taux de 7.8%, est revenu significativement en dessous de l'objectif de non infériorité fixé à 25% ($p < 0.0001$). (3)

Parmi les événements indésirables compris dans le critère composite de sécurité, le

recours à une stimulation cardiaque définitive était prédominant, mais a nettement régressé au fil de l'étude, passant d'un taux de 30% pour les 60 premiers malades à un taux de 14% pour les 60 derniers, grâce à l'expérience acquise par les opérateurs, l'ajustement de la technique d'implantation ainsi que la réduction de l'oversizing. (2)

Les taux de succès technique, de dispositif et de procédure étaient supérieurs à 92 %. Plus de 99% des patients n'avaient pas de fuite paravalvulaire significative (pas de fuite/fuite minime) à 30 jours, et cette performance était constante durant le suivi. (3)

Une anesthésie générale a été employée chez 91% des patients. Aucun cas de décès per-procédure, de rupture de l'anneau, de

perforation ventriculaire ou d'obstruction

coronaire n'a été noté. Le taux d'embolisation était bas (2.2%); il en est de même pour le taux de dissection aortique (0.6%). (3)

Au terme d'une année de suivi, cette procédure a permis un remodelage ventriculaire avec une amélioration significative des diamètres et

volumes télédiastoliques ainsi que de la masse ventriculaire gauche.

L'étude a permis d'observer des gains significatifs en termes de classe fonctionnelle NYHA et de qualité de vie évaluée et démontrée par une amélioration du score KCCQ-OS de plus de 29 point (coté à 55.8 initialement puis à 77.6 à une année; $p < 0.0001$). (2)

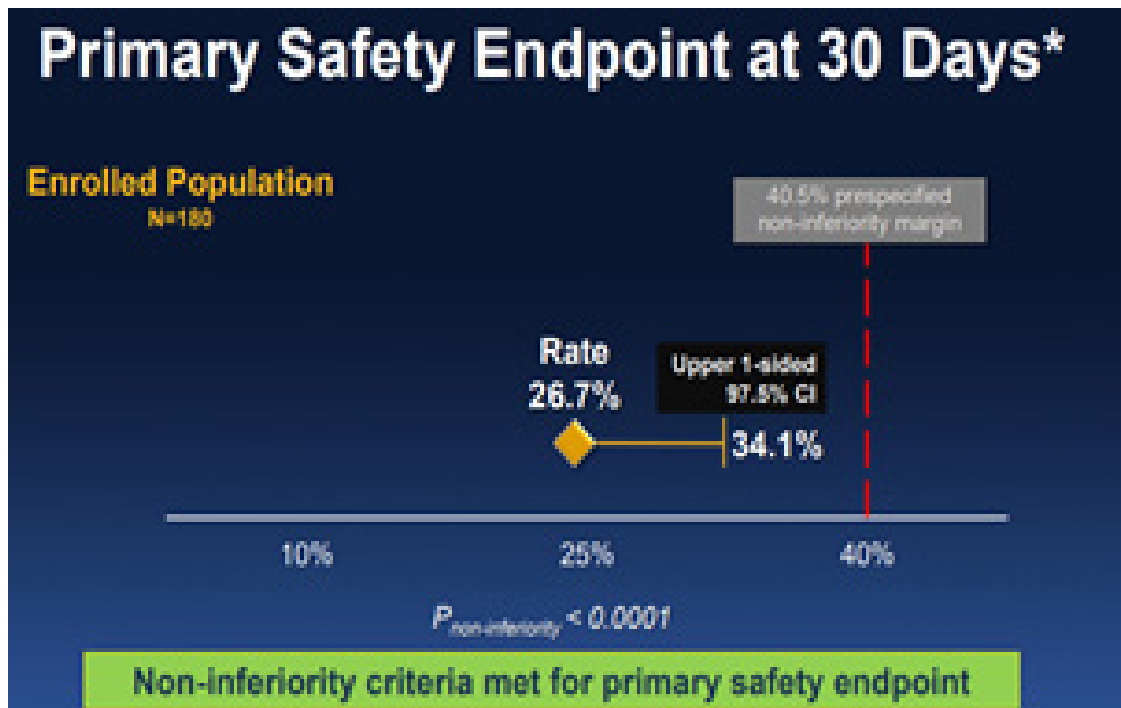


Figure 3: Critère primaire de sécurité (3)

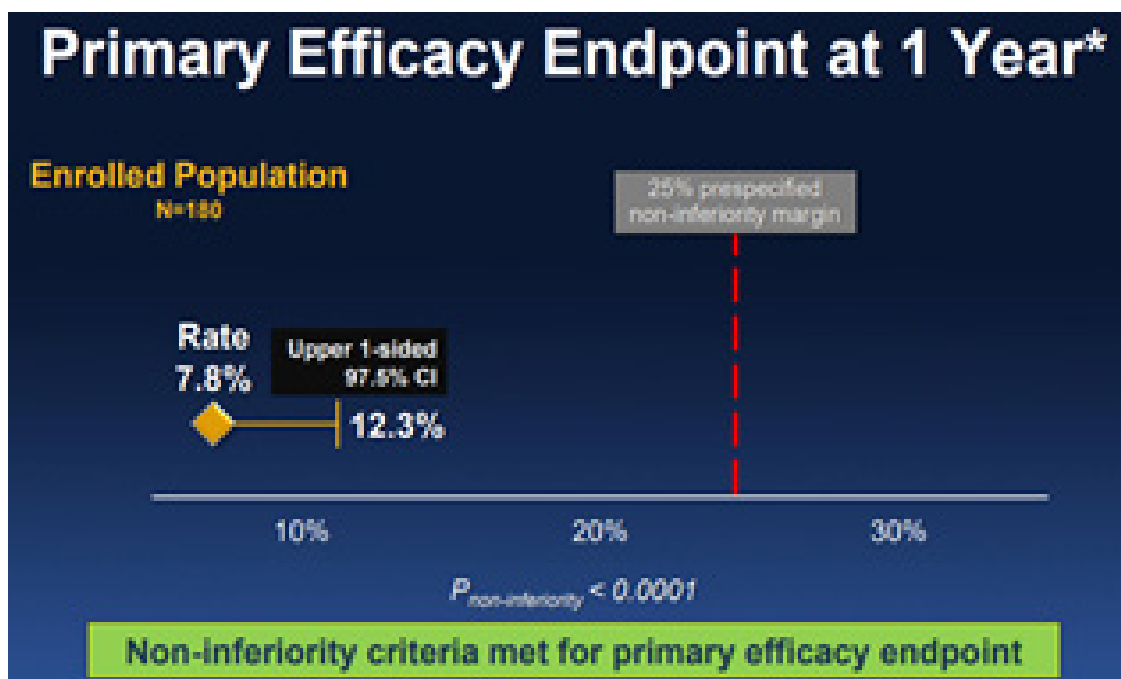


Figure 4: Critère primaire d'efficacité (3)

Conclusion:

L'étude Align AR est la première étude à avoir démontré l'efficacité et la sécurité de l'implantation percutanée d'une prothèse aortique dédiée pour les patients atteints d'insuffisance aortique sévère isolée, à haut risque chirurgical. Elle permet donc d'offrir une alternative, une solution, à une catégorie de patients jusque-là condamnés. Cette nouvelle prothèse apporte également une innovation technique qui contribue au développement global des prothèses percutanées.

Bibliographie:

1. Hiroki Ueyama, MD, and Isida Byku, MD, FACC, from the Division of Cardiology, Emory Structural Heart and Valve Center, Emory University Hospital Midtown, in Atlanta, GA. Cutting-Edge Structural Interventions | TAVR For Pure Native Aortic Insufficiency, JACC, June 2023
2. Nicola Ryan, The JenaValve Trilogy™ heart valve system in high surgical risk patients with symptomatic, severe aortic regurgitation: The ALIGN AR Trial, PCR Online, October 2023
3. Thourani VH, Vahl TP. The JenaValve Trilogy heart valve system in high surgical risk patients with symptomatic, severe aortic regurgitation: the ALIGN AR trial. Presented at: TCT 2023. October 24, 2023. San Francisco, CA



Dr. Sawsen SAHNOUNE
CHU Mustapha Bacha

THE VALVOSOFT PROJECT : NEW NON-INVASIVE ULTRASOUND BASED THERAPY OF HUMAN CALCIFIED AORTIC STENOSIS : FIRST IN HUMAN

Abstract :

Le projet VALVOSOFT a été présenté par Emmanuel Messas à l'occasion du congrès annuel PCR London Valves 2023 et ses résultats très prometteurs ont été publiés le 14 novembre 2023 dans The Lancet.

Ce projet met en lumière une approche thérapeutique non invasive révolutionnaire et unique au monde permettant le traitement du rétrécissement aortique calcifié serré, la valvulopathie cardiaque la plus répandue au monde.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la sécurité de la thérapie par ultrasons et sa capacité à améliorer la fonction valvulaire chez des patients souffrant de sténose aortique calcifiée sévère et qui sont non éligibles à la chirurgie ou au TAVI.

Contexte :

Le rétrécissement valvulaire aortique calcifié représente actuellement la valvulopathie la plus fréquente dans le monde ; Bien que la prise en charge « standard » de rétrécissement aortique calcifié serré reste la chirurgie SAVR ou le traitement percutané par TAVI, 16% des patients atteints de RAC serré ne sont pas éligibles pour ces traitements invasifs.

Dans cet article, nous ferons le point sur le projet Valvosoft un nouveau dispositif non invasif permettant le traitement de rétrécissement aortique serré et nous détaillerons l'étude

pilote FIH *First In Human* et ses principaux résultats publiés à 6 mois de suivi.

Mots clés :

Valvosoft, Rétrécissement aortique calcifié RAC, ultrasons thérapeutiques non invasifs TUNI.

Comment fonctionne le Valvosoft :

Le Valvosoft est un dispositif médical expérimental qui a été développé par la société Cardiawave utilisant une technologie nouvelle et unique d'échographie trans-thoracique non invasive qui permet de délivrer en temps réel et sous contrôle échographique des ultrasons thérapeutiques non invasifs TUNI Non Invasive Ultrasound Therapy à haute énergie et haute fréquence de manière focalisée permettant de cibler les cusps calcifiées de la valve aortique et de créer très localement des ondes de chocs qui micro fragmentent le calcium sans endommager les tissus alentours, cela permet de diminuer la rigidité des cusps et de restaurer leur mobilité et donc d'augmenter la surface d'ouverture valvulaire aortique.



Figure 1 : Le dispositif Valvsoft

Méthodologie :

Il s'agit de la première étude « First-in-Human » (FIH) prospective, multicentrique, et à un seul bras réalisée entre le 13 mars 2019 et le 8 mai 2022 dans 3 sites cliniques en France (Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris), aux Pays-Bas (Hôpital Amphia, Breda) et en Serbie (Centre Clinique Universitaire de Serbie, Belgrade) , incluant 40 patients avec un rétrécissement aortique sévère symptomatique récusés au TAVI ou à la chirurgie par la Heart team , les patients ont été traités avec le dispositif NIUT . Les suivis des patients ont été programmés à 1, 3, 6, 12 et 24 mois.

Les critères d'inclusions :

- Sujet souffrant d'une sténose valvulaire aortique calcifiée symptomatique sévère ;
- Sujet non recommandé pour un TAVI/SAVR immédiat par le Heart team.
- Age ≥ 18 ans

Les critères d'exclusions :

- Sujet présentant une AVAI moyenne $< 0.24 \text{ cm}^2/\text{m}^2$
- Infarctus du myocarde , accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire ≤ 1 mois ou arythmie grave avant l'enroulement .
- Porteur de dispositif intracardiaque ou prothèse valvulaire cardiaque.
- Après transplantation cardiaque .
- Déformation thoracique .

Les critères d'évaluation primaire à 1 mois :

- Sécurité : taux de MACE à 30 jours après

l'intervention.

- Performance : amélioration de l'état clinique évaluée par une diminution de la classe fonctionnelle NYHA .

Les critères d'évaluation secondaires à 1 , 3,6, et 12 mois.

- Sécurité
- Performance : paramètre hémodynamique
- Clinique
- Exploratoire

Résultats :

Au total ,40 patients ont été inclus , la moyenne d'âge était 84 ± 6.5 ans ,50% hommes , présentant une sténose valvulaire aortique symptomatique sévère avec une surface aortique moyenne de 0.51 cm^2 et un gradient moyen de 41 mmhg , avec un score STS Society of Thoracic Surgeons moyen de 5,6 % et de multiples comorbidités sévères ; 75% étaient en NYHA III-IV .

45% des patients avaient un rétrécissement aortique bas débit bas gradient et 2 avaient une bicuspidie aortique.

La procédure a duré en moyenne 56 minutes avec réalisation de 9 séances de 10 minutes en moyenne .

Le critère d'évaluation principal, la mortalité liée à l'intervention ne s'est pas produit ; aucun événement mettant la vie en danger ou cérébrovasculaire n'a été signalé.

En ce qui concerne les paramètres hémodynamiques : à 6 mois de suivi , il y avait une amélioration significative de la fonction valvulaire chez les patients comme en témoigne l'augmentation de 10 % de la surface moyenne de la valvule aortique, passant de $0,58 \pm 0.19 \text{ cm}^2$ au départ à $0,64 \pm 0.21 \text{ cm}^2$ au suivi , avec une diminution significative de 7% du gradient de pression moyen de $41,9 \pm 20.1 \text{ mm Hg}$ à $38,8 \pm 17.8 \text{ mm Hg}$; ainsi, une amélioration du VESi passant de $29.5 \text{ ml}/\text{m}^2$ à $31.9 \text{ ml}/\text{m}^2$.

À 6 mois, le score NYHA s'était amélioré ou stabilisé chez 24 (96 %) des 25 patients, et le score moyen du Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire KCCQ s'était amélioré de 33 %, passant de 48,5 à 64.5 points.

Parmi les patients inclus 25 étaient disponibles

pour un suivi à 6 mois, parmi ceux qui ne sont plus disponibles 12 sont décédés en raison de leur comorbidités ou de la progression de leur insuffisance cardiaque ; soit un taux de survie à 6 mois de 72.5% , un patient a subi un TAVI à 42 jours .

Concernant les complications , un événement indésirable grave lié à l'intervention est survenu chez un patient présentant une diminution transitoire de la saturation périphérique en oxygène. Les événements indésirables non graves comprenaient des douleurs, des inconforts pendant le traitement et des arythmies transitoires.

Aucun événement mettant en jeu le pronostic vital ou cérébral n'a été signalé.

En terme de performance , l'amélioration de l'état clinique et hémodynamique a été confirmée à 6 mois de suivi reflétée d'abord par l'amélioration de score de NYHA et KCCQ ainsi qu'une amélioration significative de la fonction valvulaire confirmée à 6 mois et reflétée par une augmentation de la surface valvulaire de 10%, une diminution de la Vmax, une diminution des gradients et une amélioration fonctionnelle.

Le caractère non invasif de cette technique offre l'avantage d'utilisation répétée et en ambulatoire.

On retiendra comme limitations de cette étude exploratoire une petite taille d'échantillon et l'absence de group témoin.

Pour aller plus loin :

De nombreuses questions se posent actuellement : Valvosoft pourrait-il être un complément de TAVI ? Et quelle est la place de *Bridge to TAVI* ? Combien de séances faut il réaliser pour obtenir le meilleur résultat ? Y a t il risque d'embolisation de fragments de calcium dans la circulation ce qui pourrait causer des AVC ou autres embolies artérielles ? Alors pour répondre à cette question la Cardiawave a poussé une 2 ème série d'étude de faisabilité et de sécurité FIH II , cette étude menée auprès de 10 autres patients en Serbie comprenant une évaluation par IRM cérébrale avant et après la procédure pour évaluer le risque d'accident vasculaire cérébrale avec des résultats rassurants , aucun événement cérébro-vasculaire ne s'y est produit lors de suivi.

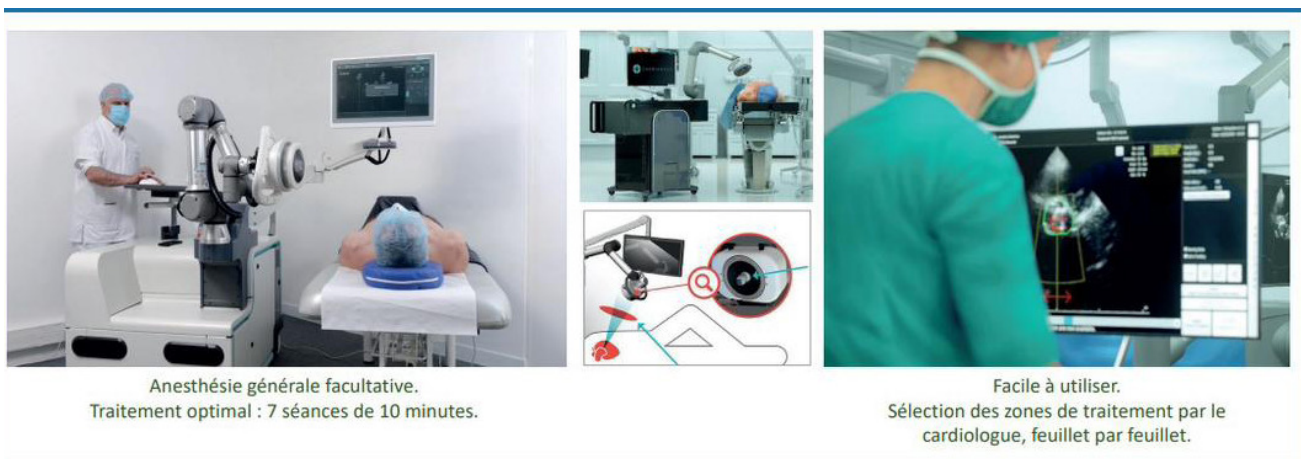


Figure2 : .Fonctionnement du dispositif Valvosoft

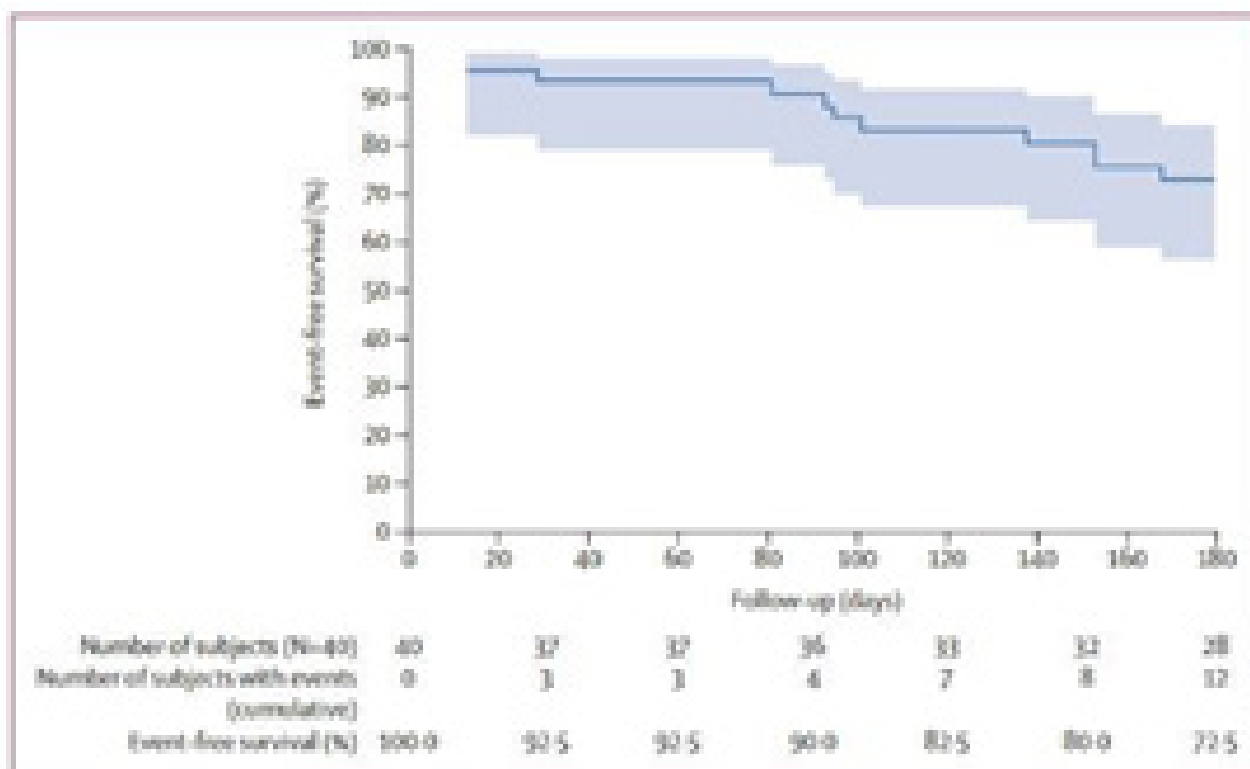


Figure 3 : Survie à 06 mois

Conclusion :

Au total, les résultats intermédiaires de cette essai clinique First In Human sont extrêmement encourageants et représentent un espoir pour des millions de patients fragiles souffrant de rétrécissement aortique calcifié serré et qui se trouve actuellement dans une impasse thérapeutique .

Cependant ,des études supplémentaires avec un suivi plus long et une population plus large seront nécessaires afin de confirmer la place de cette nouvelle approche non invasive du traitement du RAC.

Références bibliographiques :

1. Messas E , et al. Feasibility and performance of noninvasive ultrasound therapy in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis: a first-in-human study. *Circulation* 2021;
2. Trifunovic-Zamaklar D , Messas E et al ,Systematic brain MRI and safety evaluation of non-invasive ultrasound therapy for patients with severe symptomatic aortic valve stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2023;
3. Emmanuel Messas and al ,Treatment of severe symptomatic aortic valve stenosis using non-invasive ultrasound therapy: a cohort study *The Lancet* nov 2023



Dr M.LAMERI
Hôpital Militaire
Constantine

PCR LONDON VALVES 2023 - ESSAI CLASP IID : LA COMPARAISON DES DEUX DISPOSITIFS DE REPARATION MITRALE PERCUTANEE DANS LE CADRE DE L'INSUFFISANCE MITRALE PRIMAIRE

Introduction:

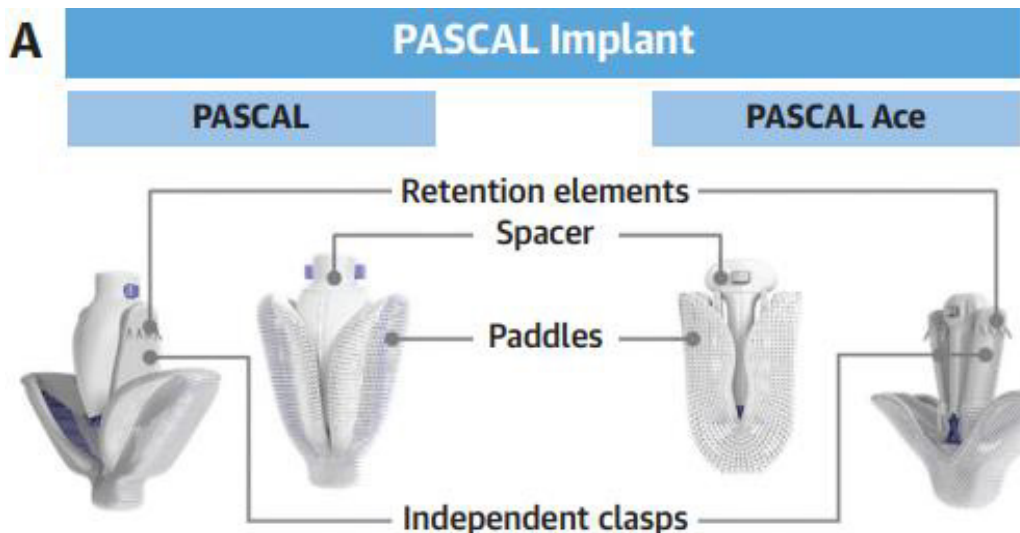
La réparation transcathéter bord-à-bord (TEER) est devenue un traitement de plus en plus courant pour la régurgitation mitrale dégénérative (RM) chez les patients à risque accru de réparation chirurgicale de la valve mitrale.

L'essai EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair STudy) a démontré que le TEER est un traitement sûr et efficace pour ces patients [1].

Le MitraClip (maintenant dans sa quatrième génération ; Abbott Vascular) est devenu le pilier du traitement avec plus de 150 000 patients traités dans le monde entier et un cumul impressionnant de données. Le système PASCAL (Edwards Lifesciences) a été introduit il y a plusieurs années comme un autre outil pour le TEER. Les deux utilisent un accès

transveineux fémoral et transeptal pour effectuer une réparation de la valve mitrale de type Alfieri : en plissant les feuillets antérieur et postérieur. Les deux se sont avérés sûrs et efficaces [2-10].

L'essai CLASP IID (Edwards PASCAL CLASP IID/IIF Pivotal Clinical Trial) est la première comparaison directe randomisée de ces deux systèmes très similaires, mais pas identiques [11]. Dans cet essai, 180 patients atteints d'une RM dégénérative significative et présentant un risque chirurgical élevé ont été randomisés 2:1 (PASCAL vs MitraClip) dans 43 centres aux États- Unis, au Canada et en Europe. L'étude visait à recruter 300 patients, mais l'analyse intermédiaire prévue de 180 patients a démontré la non-infériorité du système PASCAL par rapport au MitraClip pour les critères de sécurité et d'efficacité principaux.



B

Device Elongation

PASCAL**PASCAL Ace**

Méthode:

Etude prospective, multicentrique, internationale, contrôlée, randomisée, de non-infériorité, en ouvert. pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir une insuffisance mitrale de grade 3+ ou 4+, être évalués à risque chirurgical prohibitif par une heart team et être candidats aussi bien pour l'implantation d'un dispositif mitraclip que pour pascal. deux critères de jugement principaux testés en non-infériorité et plusieurs critères de jugement secondaires avec méthode séquentielle hiérarchique testés en non-infériorité puis en supériorité sont prévus au protocole :

Principaux critères d'inclusion :

- Patient âgé d'au moins 18 ans
- Patient à risque chirurgical prohibitif après évaluation par une heart team
- Patient candidat à une réparation de la valve mitrale par voie transcathéter (systèmes PASCAL ou MITRACLIP) avec voie transseptale possible
- Insuffisance mitrale de grade +3 ou +4
- FEVG \geq %20

Principaux critères de non-inclusion :

- Anatomie de la valve mitrale défavorable

(calcifications modérées à sévères dans la zone de préhension, fente ou perforation importante au niveau de la zone de préhension, prolapsus mitral bivalvulaire / multi festons, présence d'au moins deux jets significatifs, présence d'un jet significatif dans la région commissurale, surface de la valve mitrale $< 4 \text{ cm}^2$, fraction mobile de la valvule $< 8 \text{ mm}$)

- Présence d'une masse intra-cardiaque, d'un thrombus ou de végétation
- Dysfonction ventriculaire droite sévère
- Patient avec insuffisance cardiaque réfractaire
- Antécédent de geste sur la valve mitrale

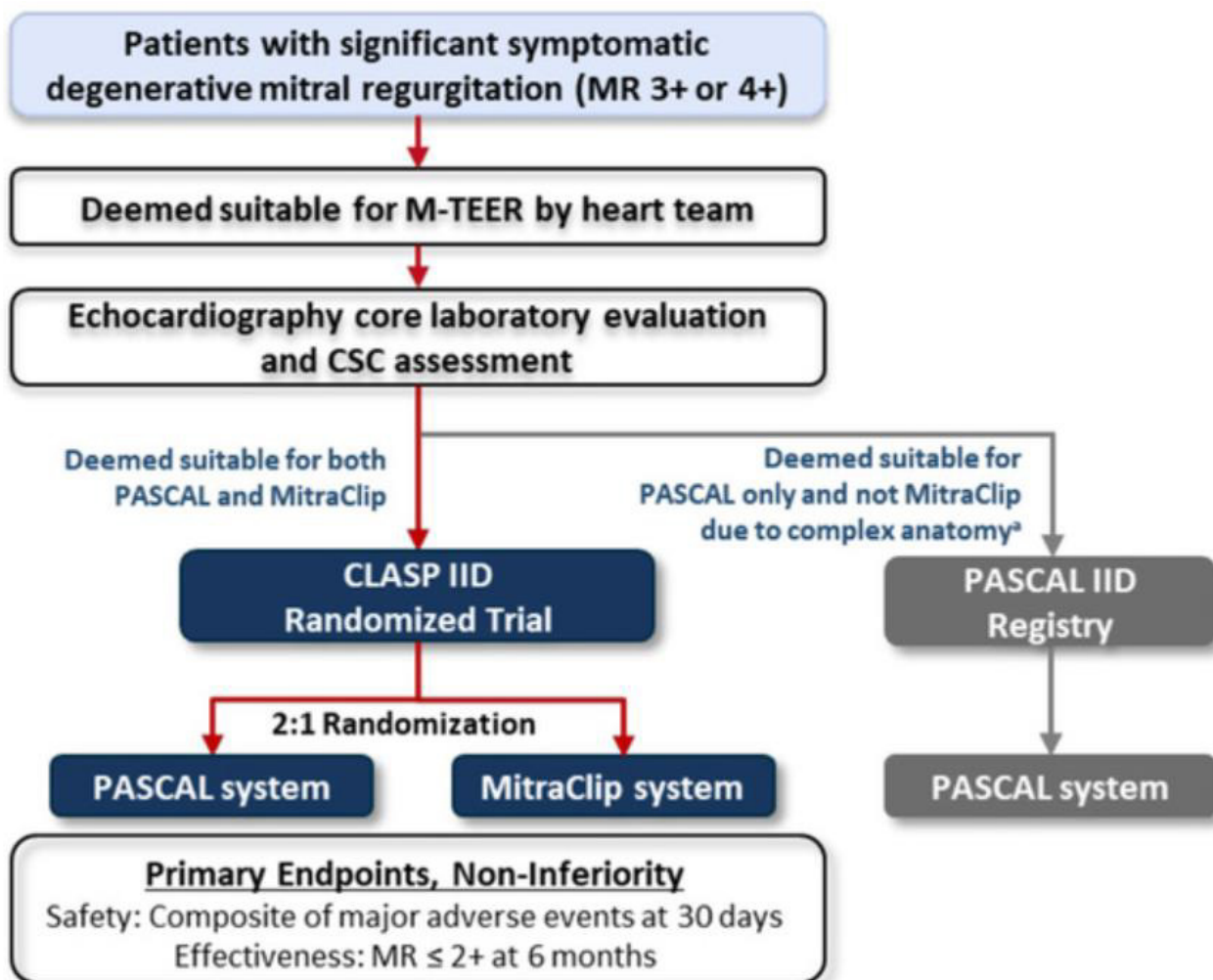
Critère primaire de sécurité : taux composite d'événements indésirables majeurs à 30 jours associant la mortalité cardiovasculaire, les AVC, les infarctus du myocarde, la nécessité de mise en place d'une dialyse, les saignements majeurs et les réinterventions (chirurgicales ou par voie transcathéter) sur la valve mitrale.

Critère primaire d'efficacité : proportion de patients avec insuffisance mitrale $\leq +2$ à 6 mois de suivi évalué par échocardiographie dans un corelab.

Critères de jugement secondaires, méthode séquentielle hiérarchique:

- Taux d'IM $\leq +2$ à 12 mois (non-infériorité, perte d'efficacité consentie : %18) ;
- Taux d'IM $\leq +1$ à 12 mois (non-infériorité, perte d'efficacité consentie : %18) ;
- Taux d'IM $\leq +2$ à 12 mois (supériorité) ;
- Taux d'IM $\leq +1$ à 12 mois (supériorité).

Les patients étaient randomisés en 2:1 dans le groupe pascal (première et deuxième génération) ou mitraclip (deuxième génération nt, troisième génération ntr / xtr et quatrième génération g-4 nt, g-4ntw, g-4xt et g-4xtw).

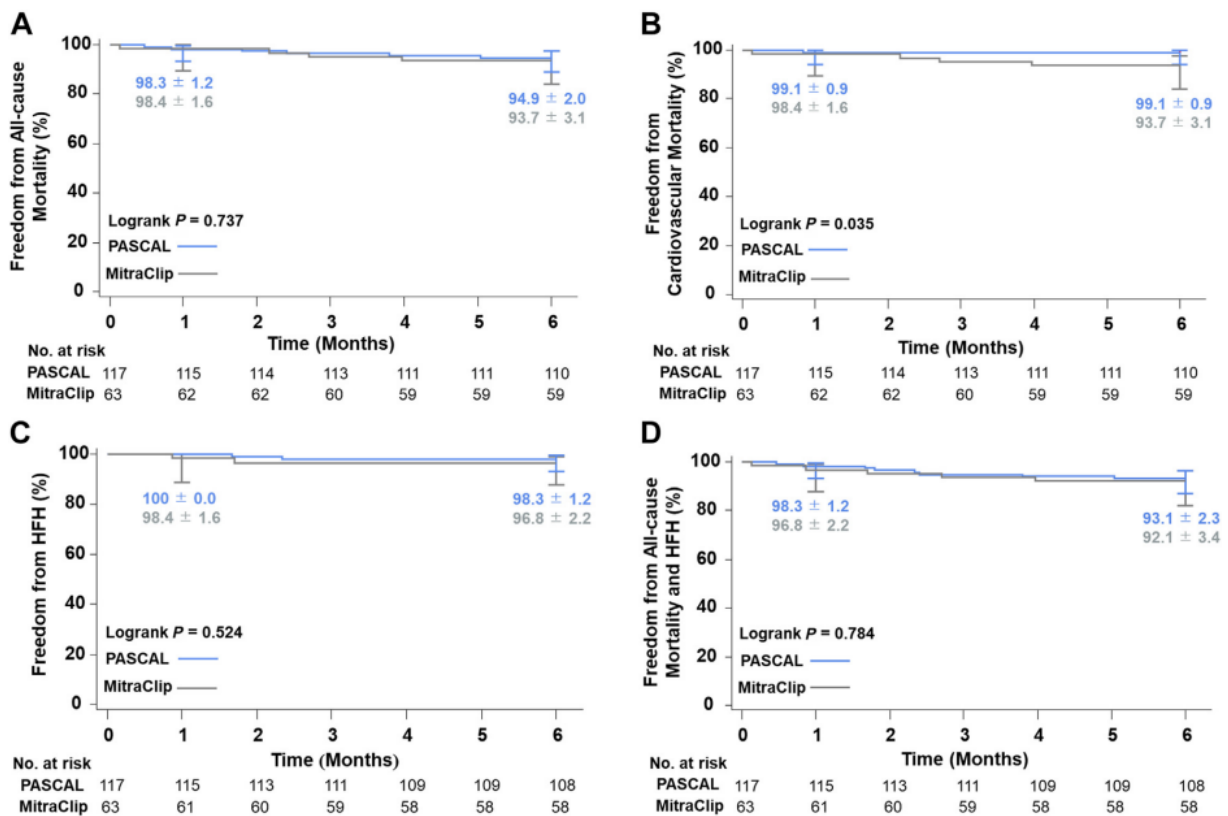


Résultats:

Au final, 300 patients ont été randomisés (PASCAL: n = 204 ; MitraClip : n = 96). À 1 an, les différences de survie, d'absence d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et d'événements indésirables majeurs (EIM) n'étaient pas significatives ($p > 0,05$ pour toutes). La non-infériorité du système PASCAL par rapport au système MitraClip a persisté pour les critères principaux dans la cohorte complète (pour PASCAL vs MitraClip, les taux d'EIM à 30 jours étaient de 4,6 % contre 5,4 % avec une différence de taux de -0,8 % et une borne de confiance supérieure à 95 % de 4,6 %). Les taux de régurgitation mitrale (RM) $\leq 2+$ à 6 mois étaient de 97,9 % contre 95,7 %

avec une différence de taux de 2,2 % et une borne de confiance inférieure à 95 % (LCB) de -2,5 %, respectivement). La non-infériorité a été atteinte pour les critères d'efficacité secondaires à 1 an (les taux de RM $\leq 2+$ pour PASCAL vs MitraClip étaient de 95,8 % vs 93,8 % avec une différence de taux de 2,1 % et une LCB à 95 % de -4,1 %). Les taux de RM $\leq 1+$ étaient de 77,1 % contre 71,3 % avec une différence de taux de 5,8 % et une LCB à 95 % de -5,3 %, respectivement). Des améliorations significatives de la classification fonctionnelle et de la qualité de vie ont été maintenues dans les deux groupes ($p < 0,05$ pour tous par rapport au départ).

FIGURE 4 Freedom From Clinical Events Committee-Adjudicated Mortality and Heart Failure Hospitalization



Kaplan-Meier estimates for freedom from (A) all-cause mortality, (B) cardiovascular mortality, (C) heart failure hospitalization (HFH), and (D) all-cause mortality and heart failure hospitalization. Graph shows Kaplan-Meier estimate \pm SE, and error bars represent 95% CIs.

Conclusion:

L'essai CLASP IID a atteint les critères de non-infériorité primaires et secondaires pour l'ensemble de la cohorte. À un an, le système PASCAL a démontré un taux de survie élevé, une réduction significative de la régurgitation mitrale (RM) et des améliorations durables des résultats fonctionnels et de la qualité de vie. Ces résultats confirment que le système PASCAL est un traitement bénéfique pour les patients à risque chirurgical prohibitif atteints de RM dégénérative symptomatique significative.

Reference:

- J. Hausleiter et al. Transcatheter edge-to-edge repair in patients with anatomically complex degenerative mitral regurgitation J Am Coll Cardiol (2023)
- Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J. 2003;24(13): 1231-1243
- JACC Cardiovasc Interv. 2022 Sep 8;S1936-8798(22)01704-6. DOI: 10.1016/j.jcin.2022.09.005. - EDWARDS PASCAL PRECISION (mitral) (has-sante.fr)
- randomized comparison of transcatheter edge-to-edge repair for degenerative mitral regurgitation in prohibitive surgical risk patients
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a populationbased study. Lancet. 2006;368(9540):1005-1011.



Dr. Mohamed Mehdi
BAOUNI

EPH Tipaza

REACCESS 2 : IMPORTANCE DE L'ALIGNEMENT COMMISSURAL DANS LA CATHÉTÉRISATION SÉLECTIVE DES CORONAIRES APRÈS IMPLANTATION D'UNE VALVE TAVI AUTO EXPANDABLE

Introduction :

Les indications du TAVI ne cessent d'être étendues touchant aujourd'hui principalement des patients à risque chirurgical bas de plus en plus jeunes. Ceci pose le problème d'un accès futur aux artères coronaires étant donné l'association fréquente entre le rétrécissement aortique et la maladie coronaire et ce qu'elle soit aiguë ou chronique.

Des recherches ont confirmé que des problèmes d'alignement commissural sont liés à des échecs de cathétérisme coronaire sélectif après le TAVI.

L'alignement commissural (AC) apparaît en tant que concept crucial et constitue de plus en plus, l'une des pierres angulaires des procédures TAVI chez les patients avec une espérance de vie qui ne cesse de s'allonger. En effet, il permet d'améliorer l'hémodynamique des valves, de faciliter l'accès coronaire futur et d'accroître la reproductibilité de la procédure. La définition de l'alignement commissural a récemment été normalisée par le consortium ALIGN-TAVR en utilisant une échelle à quatre niveaux basée sur l'analyse scanographique (CT).

Des progrès significatifs ont été réalisés au cours de la procédure initiale afin d'optimiser l'AC, en particulier avec les plateformes auto-expandables. En effet, des techniques spécifiques telles que l'orientation du cathéter,

la rotation des valves et l'utilisation de vues dérivées de la tomodensitométrie ont été proposées pour atteindre un degré raisonnable d'AC. Des données récentes démontrent la faisabilité, la sécurité ainsi qu'une réduction significative du chevauchement coronaire grâce à cette technique, en particulier avec les valves auto expandables. L'étude Re access 2 s'inscrit dans cette optique là et c'est ce que nous allons essayer de vous exposer tout au long de cet article.

Mots clés : Re access, TAVI, alignement commissural, cathétérisation, valve auto expandable.

Background de l'étude :

L'étude REACCESS 1 a été pionnière en mettant en évidence les défis liés à l'accès aux ostias coronaires après l'implantation des valves TAVI. Pour surmonter cette problématique, la technique de l'alignement commissural a été introduite. L'étude ALIGN-ACCESS a confirmé que l'alignement commissural améliorerait l'intubation des ostias coronaires pour les prothèses auto-expansibles supra-annulaires, bien que le design spécifique de la prothèse n'ait pas été pris en compte.

Ainsi, l'étude REACCESS-2 s'est penchée sur l'intubation post-TAVI en utilisant les prothèses Evolut R/PRO/PRO+ ou Accurate Neo 2 avec la technique de l'alignement commissural. Le

critère principal était l'échec de cannulation des ostias coronaires après le TAVI, tandis que les résultats secondaires visaient à identifier les facteurs prédictifs associés à un échec d'intubation sélective.

Principes de l'alignement commissural :

Les commissures sont généralement considérées comme alignées si elles se situent dans une plage de 0° à 15° l'une par rapport à l'autre. Le non alignement commissural est classé en fonction des écarts par rapport aux commissures de la valve native :

- Léger (de 15,1° à 30,0°),
- Modéré (de 30,1° à 45,0°) et
- Sévère (de 45,1° à 60,0°),

avec un chevauchement coronaire défini comme une distance angulaire allant de l'un des montants commissuraux à un ostium coronaire inférieure à 15,0°.

Comment se fait l'alignement commissural avec les différentes plateformes sur des valves auto expandables ?

Le principe a été décrit pour la première fois avec la valve Evolut (Medtronic) en introduisant le « delivery system » avec le port de rinçage (flush port) positionné à 3h. Ensuite le marqueur est orienté en tournant le système à 90° dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.

Quant à la valve Accuate Neo2, le système est introduit avec le port à 6h. Ensuite, la position est vérifiée dans la vue 3 cups avec une petite rotation de 5-10mm afin d'arriver à la position désirée.

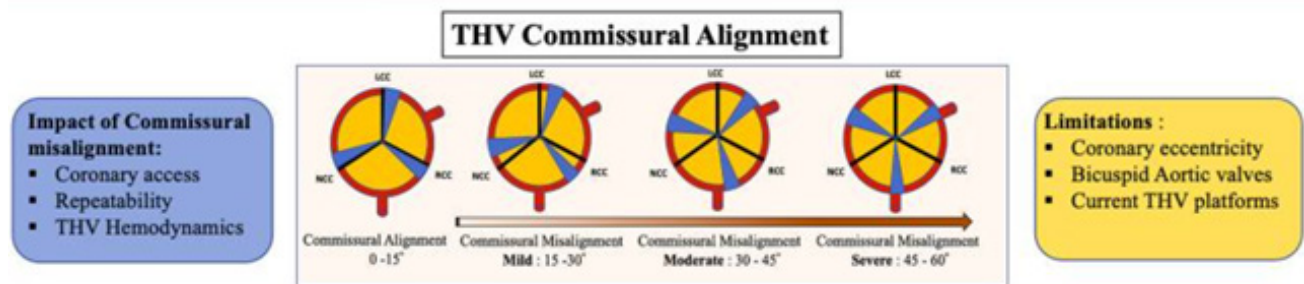


Figure n°01 : Alignement commissural des valves TAVI , principe, impact clinique et limites.

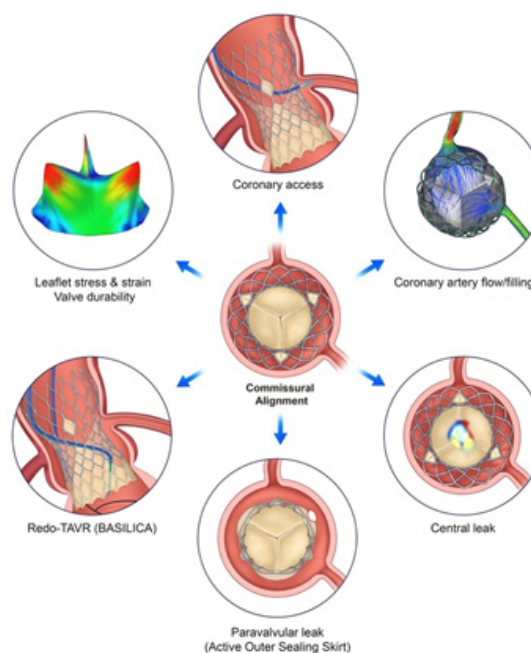


Figure n° 02 : Impact clinique d'un bon alignement commissural

Principes et méthodologie de l'étude :

Etude monocentrique prospective italienne ayant inclus des patients avec des prothèses supra annulaires : Evolut Pro / Pro + ou Accurate Neo 2 et capables de bénéficier d'un scanner post implantation.

Critères d'inclusions :

Patients avec un RAO serré symptomatique ayant bénéficié de l'implantation d'une valve supra annulaire (Evolut Pro ou Accurate Neo 2) suivi d'un scanner post implantation.

Critères d'exclusion : plusieurs malades n'ont pas été retenus :

- Ceux bénéficiant d'autres valves.
- Une insuffisance rénale chronique.
- Accès alternatif.
- Bicuspidie aortique.
- Valve in valve.
- Instabilité hémodynamique.
- Échec d'implantation.
- CTO ostiales.
- Alignement commissural non faisable.

Au terme du recrutement, 127 patients ont été retenus.

Résultats, discussion et interprétation :

L'étude précurseur à celle que nous vous présentons a été l'étude Re Access. Son objectif était d'explorer la faisabilité de la cannulation des ostia coronaires après une implantation de valve aortique transcathéter (TAVR) et d'évaluer les éventuels facteurs prédictifs d'échec de cathétérisation.

Le critère d'évaluation principal était le taux d'échec de canulation des ostia coronaires après un TAVI. Les critères d'évaluation secondaires étaient l'identification des facteurs associés à l'incapacité de cathétériser sélectivement les ostia coronaires. Sur 300 malades, 23 n'ont pas pu bénéficier de canulation sélective. 22 de ces patients avaient une valve Evolut R/PRO. Quelques facteurs ont pu être identifiés comme étant prédictifs d'échec de cathéterisation comme la profondeur d'implantation ou la relation entre la valve et la hauteur des sinus de valsalva. Les résultats de cette étude ont permis de stimuler le développement de futures générations de valves

aortiques avec des cellules très larges faisant face aux ostia coronaires et incorporant un mécanisme fiable pour aligner les commissures de la valve prothétique avec celles de la valve native, optimisant ainsi le positionnement par rapport aux artères coronaires.

C'est dans cette optique que l'étude Re access 2 a été pensée. En effet, en choisissant la technique de l'alignement commisural appliquée à deux type de valves supra annulaire qui sont l'Evolut Pro et l'Accurate Neo2 l'étude avait pour objectif de déterminer l'incidence d'échec d'intubation des ostias droit ou gauche ainsi que les facteurs prédictifs scannographiques (pris comme critère secondaire).

Chez 5,5 % des patients ayant subi une TAVI, un cathétérisme infructueux des ostias coronaires a été observé, principalement lors de l'implantation d'une valve Evolut. Aucune disparité significative n'a été constatée entre les valves Evolut et Accurate en ce qui concerne la cathétérisme des réseaux coronaire gauche ou droit ($p = 0,54$ et $p = 0,12$, respectivement). Plusieurs critères scanographiques ont été étudiés afin d'essayer de prédire l'échec de cannulation.

Coronary ostia cannulation was unsuccessful in 7 patients (5.5%) after TAVR
(6 receiving Evolut THV)

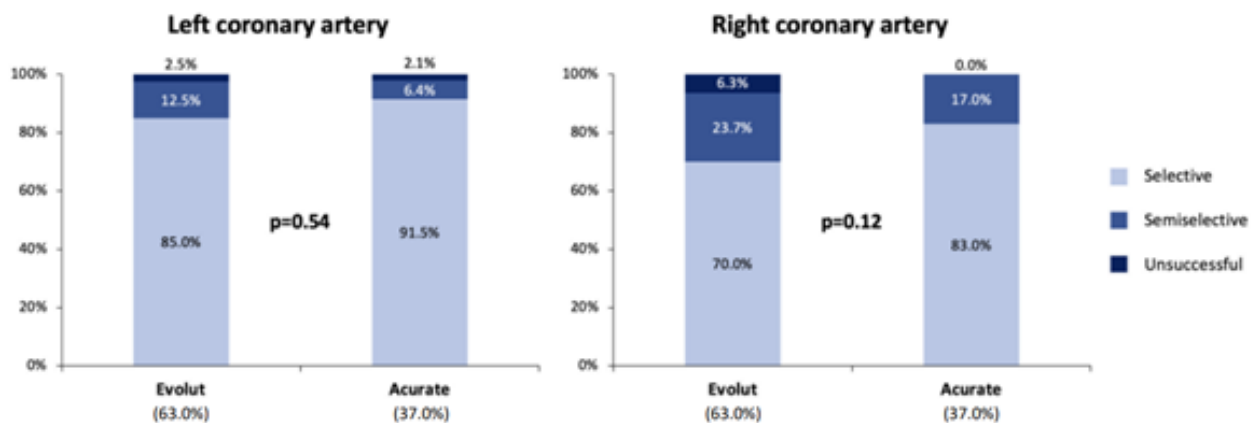


Figure n° 02 : Impact clinique d'un bon alignement commissural

Au terme de ces analyses, l'imagerie scanner n'a révélé aucun élément prédictif lié à l'échec de la cathétérisme du réseau coronaire gauche. En revanche, un excès de chevauchement de la prothèse sur l'ostium coronaire droit s'est avéré être un facteur indépendamment associé à l'échec de canulation de la CD (rapport des cotes de 5,59, intervalle de confiance à 95 % de 1,21 à 25,82, $p = 0,028$). Quant à l'impossibilité de cathétériser les deux ostias, un « malalignement » sévère s'est révélé être un facteur prédictif significatif ($p=0.013$). Il est à noter que ceci s'est produit uniquement avec les valves Evolut.

En adoptant la technique de l'alignement commissural, le « mal alignement » sévère a pu être évité dans près de 93% des cas. En effet, ceci a permis de diminuer les échecs de canulation de 11.3% (dans l'étude Re access) à 5.5 % (Re access 2).

Ceci dit, un design de valve avec de larges cellules reste l'un des facteurs les plus importants pour une éventuelle intubation ultérieure.

Conclusion :

L'essai RE ACCESS 2 a permis de démontrer l'intérêt de l'alignement commissural dans la prévention des échecs de cathétérisations des ostias coronaires post TAVI principalement chez les patients implantés d'une valve auto expandables Evolut. Parmi tous les paramètres scanographiques étudiés, seul le chevauchement de la prothèse sur l'ostium coronaire droit s'est révélé être un facteur prédictif indépendant d'échec d'intubation. Autrement, aucune différence significative n'a été enregistré entre les deux prothèses supra annulaires.

D'autres études, d'une plus grande envergure en termes d'échantillonnage et incluant d'autres valves supra annulaires sont indispensables afin de standardiser l'utilisation de cette technique chez tous les patients.

Right coronary ostium overlap	5.59 (1.21-25.82)	0.028	5.59 (1.21-25.82)
Severe misalignment	1.77 (0.39-8.11)	0.463	
Inflow to STJ distance at right SoV	1.03 (0.90-1.18)	0.653	
Implant depth at RCC	1.13 (0.92-1.39)	0.253	
Valve to RCA distance	0.98 (0.75-1.29)	0.891	
VTCSTJ at right SoV	1.23 (0.77-1.95)	0.385	
Bioprosthetic valve plane to RCA distance	1.08 (0.93-1.25)	0.318	

Figure n° 02 : Impact clinique d'un bon alignement commissural

Références :

- 1- Barbanti, M, Costa, G, Picci, A. et al. Coronary Cannulation After Transcatheter Aortic Valve Replacement: The RE-ACCESS Study. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2020 Nov, 13 (21) 2542–2555. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.07.006>
- 2- Tang GHL, Zaid S, Fuchs A, Yamabe T, Yazdchi F, Gupta E, Ahmad H, Kofoed KF, Goldberg JB, Undemir C, Kaple RK, Shah PB, Kaneko T, Lansman SL, Khera S, Kovacic JC, Dangas GD, Lerakis S, Sharma SK, Kini A, Adams DH, Khalique OK, Hahn RT, Søndergaard L, George I, Kodali SK, De Backer O, Leon MB, Bapat VN. Alignment of Transcatheter Aortic-Valve Neo-Commissures (ALIGN TAVR): Impact on Final Valve Orientation and Coronary Artery Overlap. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020 May 11;13(9):1030-1042. doi: 10.1016/j.jcin.2020.02.005. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32192985.
- 3- Akodad M, Lounes Y, Meier D, Sanguineti F, Hovasse T, Blanke P, Sathananthan J, Tzimas G, Leipsic J, Wood DA, Webb J, Chevalier B. Transcatheter heart valve commissural alignment: an updated review. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Apr 19;10:1154556. doi: 10.3389/fcvm.2023.1154556. PMID: 37153454; PMCID: PMC10155866.



Dr. Sarah ROUMANE

EPH AHMED MEDEGHRI.
SAIDA

ÉTUDE “ESPRIT”

Une approche intensive de la baisse de la pression artérielle (PA < 120 mm Hg) se révèle plus efficace que la stratégie conventionnelle pour réduire les évènements cardio-vasculaires chez les patients hypertendus.

Reference de l'étude :

Effects of Intensive Blood Pressure Lowering Treatment in Reducing Risk of Cardiovascular Events – ESPRIT AHA 2023

Introduction:

Plusieurs cohortes prospectives ont bien montré une augmentation du risque cardiovasculaire dès lors que la pression artérielle dépasse 115/75 mmHg. Bien qu'il ait été démontré au fil des décennies que le traitement antihypertenseur réduit efficacement les événements cardiovasculaires, La cible optimale de réduction de la pression artérielle chez les individus à haut risque cardiovasculaire demeure incertaine.

Le message clés:

L'étude ESPRIT montre qu'une réduction de la PAS < 120 mmHg (versus 140 mmHg) chez des patients à haut risque cardiovasculaire permet de réduire de 22 % les événements cardiovasculaires majeurs.

L'objectif :

Comparer une stratégie de réduction intensive de la pression artérielle systolique (objectif PAS < 120 mmHg) versus une stratégie conventionnelle (objectif PAS < 140 mmHg) sur la réduction des MACE.

Méthode :

L'essai ESPRIT est un essai chinois multicentrique, en ouvert et randomisé: évaluant l'efficacité et la sécurité d'une stratégie de contrôle intensif de la pression artérielle (objectif de PAS < 120 mmHg) par rapport à une stratégie standard (objectif de PAS < 140 mmHg).

Les critères d'inclusion :

- Âge ≥ 50 ans
- PAS entre 130 et 180 mmHg
- Avec la preuve d'un risque cardiovasculaire élevé: soit une maladie cardiovasculaire établie, ou au moins 2 facteurs de risque (homme ≥ 60 ans ou femme ≥ 65 ans, diabète, dyslipidémie, tabagisme actif).

Les critères d'exclusion :

- Une HTA secondaire
- Une pression artérielle systolique à 1 minute du lever < 110 mmHg
- Une FEVG < 35 %
- Un DFG < 45 mL/min/1,73 m²
- **Le critère de jugement principal** était un critère composite comprenant infarctus du myocarde, revascularisation coronaire ou non coronaire, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, AVC ou mortalité cardiovasculaire.

- **Les critères de jugement secondaires** comprenaient ceux du critère principal ainsi que la mortalité toutes causes, la survenue d'une insuffisance rénale ou d'une altération des fonctions cognitives.

Au total, l'étude a inclus 11 255 patients randomisés :

- Bras « stratégie intensive » avec un objectif < 120 mmHg (n = 5 624)
- Bras « stratégie standard » avec un objectif <

140 mmHg (n = 5 631).

Les groupes étaient comparables avec un âge moyen de 65 ans, une majorité d'hommes (59 %) et une pression artérielle de 147/83 mmHg en moyenne à l'inclusion.

Résultat :

Au terme d'un suivi médian de 3,4 ans, le résultat était pour :

	ESPRIT (N=11,255)	
	Intensive (N=5,624)	Standard (N=5,631)
Age, years	65±7	65±7
Female	41%	41%
Asian	100%	100%
Baseline BP, mm Hg		
Systolic	147±11	147±11
Diastolic	83±10	83±11
EGFR, mL/min/1.73 m ²		
Mean ± SD	83±14	84±14
<60	6%	6%
Diabetes	39%	39%
Stroke	27%	27%
Myocardial infarction	10%	9%
Coronary heart disease	29%	29%
Statin	47%	46%
Aspirin	43%	43%

• **le critère de jugement principal :**

Positif en faveur du bras « stratégie de réduction intensive » (HR = 0,88, IC 95 % [0,78-0,99], p = 0,03)

• **Les critères de jugement secondaires:**

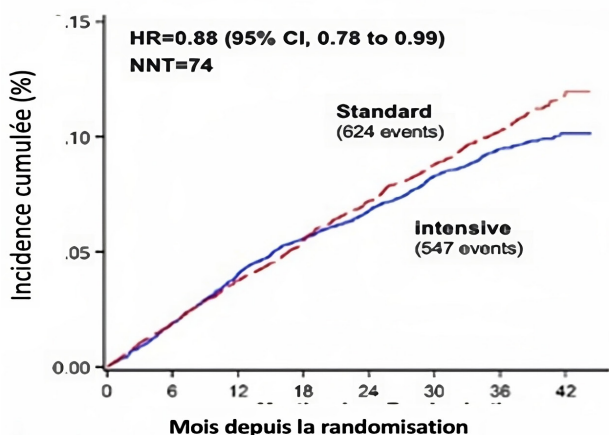
- Décès cardio vasculaire : 0.3% dans le groupe PAS <120 mm Hg contre 0.5% dans le groupe PAS <140 mm Hg (p < 0.05).

- AVC : 1.5% dans le groupe PAS <120 mm Hg contre 1.7% dans le groupe PAS <140 mm Hg (p < 0.05).

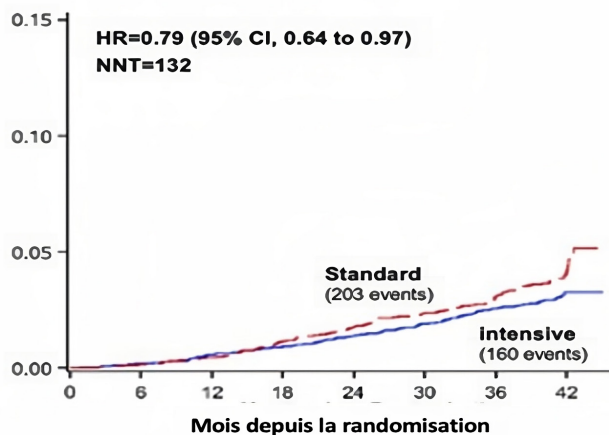
- Syncope: 0.4% dans le groupe PAS <120 mm Hg contre 0.1% dans le groupe PAS <140 mm Hg (p < 0.05) et Hypotensions artérielles symptomatiques (0,3 % vs 0,1 %).

• L'analyse en sous-groupe (coronaropathie, AVC, diabète, PAS divisée en tertile) était aussi en faveur du bras « stratégie de réduction intensive » de la pression artérielle

Critère de jugement principal



Décès toutes causes



Discussion :

Une controverse importante demeure quant aux objectifs thérapeutiques les plus bénéfiques, de nombreuses méta-analyses ont été réalisées pour résoudre ce problème ; certains soutiennent des cibles de PAS inférieures à 130 mm Hg [1], [2], tandis que

d'autres s'y opposent

L'association d'HTA à un autre facteur de risque tel que : le Diabète de type 2, insuffisance rénale chronique et l'Age augmente le risque globale du malade et le control intensif des chiffres de la pression artérielle chez ces patients était testé par de nombreuses études, par exemple :

1. chez les sujet âgés plus de 60 ans : L'étude SPRINT a rapporté une réduction de la mortalité cardiovasculaire et globale avec des objectifs de PA intensifs, tandis que les études STEP et ACCORD ont rapporté des changements non significatifs.

2. Egalement les patients atteints d'IRC [3], [2], [4] et les diabétiques [5], [6], [4] bénéficiaient au moins autant d'un contrôle intensif de la pression artérielle que les patients non atteints d'IRC ni diabétiques.

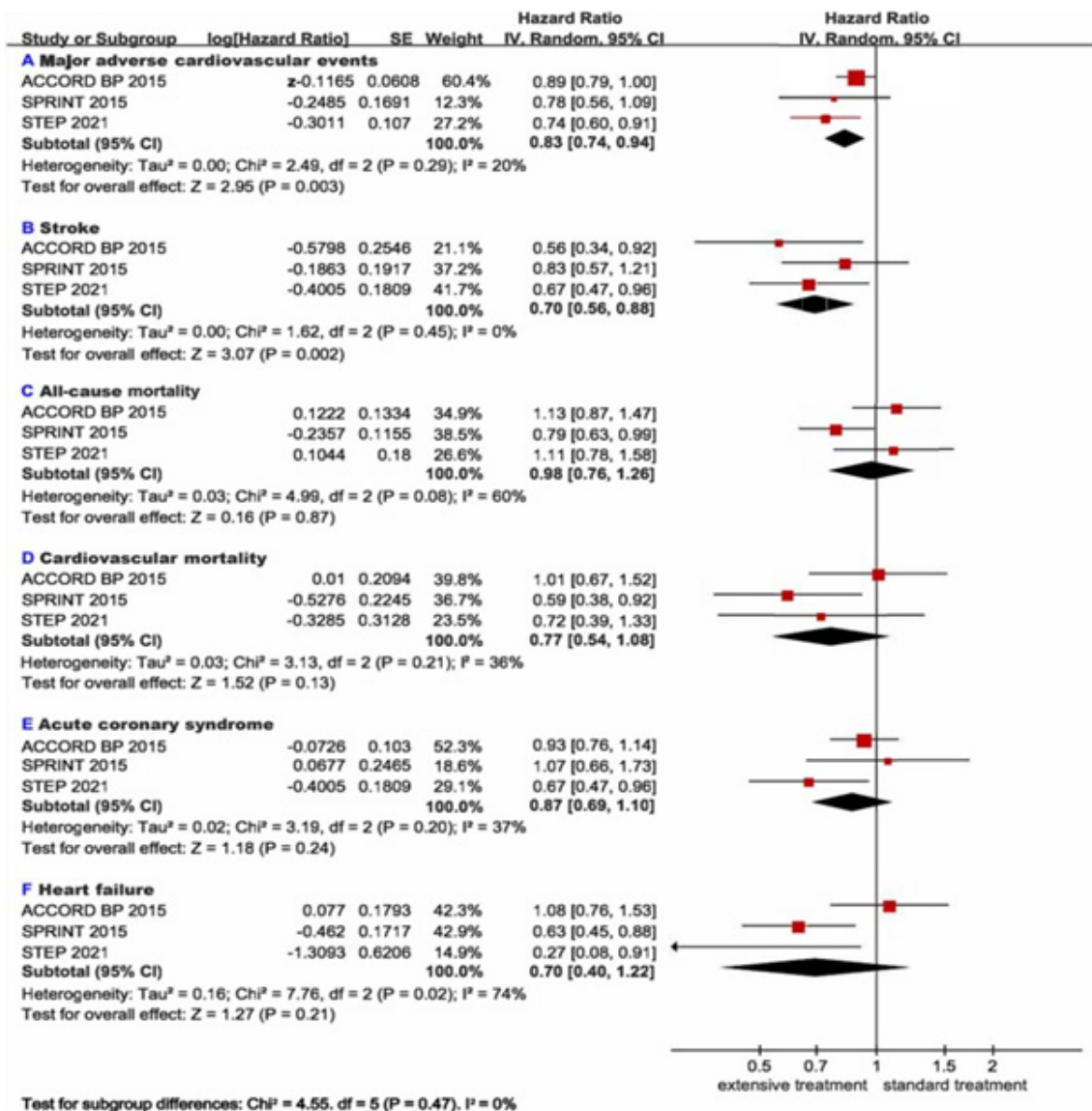
3. Trois méta-analyses [1], [7], [8] ont indiqué que la réduction de la pression artérielle diminuait significativement le taux d'événements absolus chez les participants à risque initial plus élevé

Conclusion :

Un contrôle intensif de la pression artérielle était associé à une réduction absolue du risque d'événements cardiovasculaires majeurs de 0,4 %. Mais à un risque accru de syncope et d'hypotensions symptomatiques.

L'étude ESPRIT a élargi les découvertes de l'étude précédente SPRINT en incluant tout d'abord les patients qui avaient été exclus auparavant (AVC Et diabétiques). De plus, en étant menée sur une population asiatique présentant des caractéristiques différentes, mais aboutissant à la même conclusion de celle de l'étude SPRINT (Qui a incluse moins de 2% d'asiatique), cela nous permet de généraliser les résultats.

Cette étude vient aussi de compléter les résultats des études ACCORD et STEP.



Référence :

- 1- D. Ettehad . Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis . Lancet 2016
- 2- R. Malhotra .Association between more intensive vs less intensive blood pressure lowering and risk of mortality in chronic kidney disease stages 3 to 5: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern. Med 2017
- 3- X. Xie .Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. LANCET 2016
- 4- S. Beddhu. Intensive systolic blood pressure control and incident chronic kidney disease in people with and without diabetes mellitus: secondary analyses of two randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2018
- 5- L.F. Buckley .Intensive versus standard blood pressure control in SPRINT-eligible participants of ACCORD-BP. Diabète Care 2017
- 6- S. Garcia-Zamora .Benefits and potential risks of intensive goals in the treatment of arterial hypertension - systematic review and meta-analysis of clinical trials. Arch. Cardiol. Mex. 2020
- 7- Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. LANCET 2014
- 8- C. Thomopoulos .Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. J. Hypertens. 2014
2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomized trials
- 9- Xiaoting Li. Intensive blood pressure control for patients aged over 60: A meta-analysis of the SPRINT, STEP, and ACCORD BP randomized controlled trials. 2023



Dr. Nacim DAHMANI
Hôpital central de l'armée

ORBITA 2 : A LA RESCOUSSE DE L'ANGIOPLASTIE DANS LA CORONAROPATHIE CHRONIQUE.

AHA 2023 : Les résultats de l'étude très attendue ORBITA 2 (A Placebo-controlled Trial of Percutaneous Coronary Intervention for Stable Angina) ont été présentés par le Dr Christopher Rajkumar sous la direction du Dr Rasha Al-Lamee du College Healthcare NHS Trust, in London, UK. Cet essai marque une avancée significative dans la compréhension et le traitement de l'angine stable.

Introduction:

Le bénéfice de la revascularisation dans les syndromes coronariens chroniques (SCC) reste moins consensuel par rapport aux syndromes coronariens aigus. L'une des indications de l'angioplastie transluminale percutanée (ATC) dans les SCC selon l'European Society of Cardiology (ESC) est le soulagement de l'angor (1). Alors que des essais ouverts et non randomisés ont montré l'efficacité de l'ATC, le premier essai contrôlé contre placebo, ORBITA(2), publié en novembre 2017, n'a pas montré d'amélioration significative des symptômes, chez des patients sous traitement

anti-angineux optimal. Cette étude soulève ainsi des questions sur l'efficacité de l'ATC pour soulager l'angor, s'agit-il d'un effet placebo ou c'est juste le traitement anti-angineux qui a réduit son bénéfice.

C'est dans cette optique que l'étude ORBITA 2 (3) a été menée. Le but étant d'évaluer l'efficacité de l'ATC à une procédure placebo simulée, sur l'angor chez des patients sans traitement anti-angineux.

Méthodologie:

Design : l'étude ORBITA-2 est une étude multicentrique, en double aveugle, randomisée et contrôlée contre placebo chez des patients souffrants d'un angor stable avec ischémie documentée et qui ont arrêté leur traitement anti-angineux depuis au moins 2 semaines. 301 patients ont été randomisés en 1:1 pour recevoir soit une ATC (n=151) soit une procédure placebo (n=150). Les patients ont été suivis pendant 12 semaines avec une application sur smartphone (figure 1).

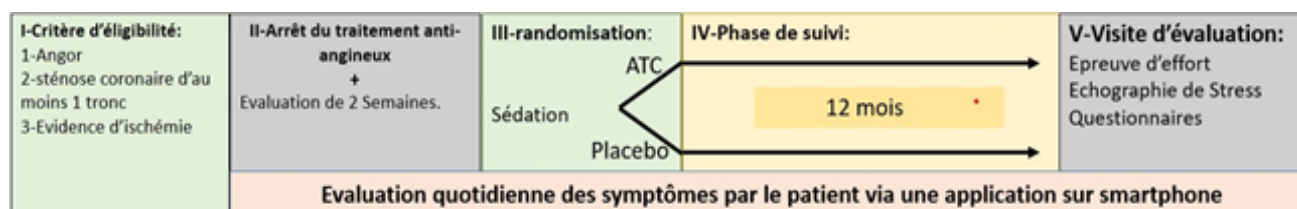


Figure 1 : Schéma de l'étude ORBITA 2

Le critère de jugement principal :

le score journalier d'angor « daily angina symptom score », basé sur 3 paramètres : le nombre d'épisodes angineux par jour, le nombre d'anti-angineux prescrits pour cela et enfin les événements cliniques indésirables

(angor réfractaire, syndrome coronarien aigu ou décès). Les scores varient de 0 à 79, les scores plus élevés indiquent un angor plus sévère.

Les critères de jugement secondaires :

La fréquence d'angor rapportée par le patient

(sur application de smartphone).
 Temps d'exercice sur tapis roulant.
 Sévérité de l'angor évaluée par la classe CCS.
 Limitation physique, stabilité de l'angor, qualité de vie, fréquence de l'angor et l'absence d'angor, évalués par le Seattle Angina Questionnaire (SAQ).
 Qualité de vie évaluée.
 Score d'échocardiographie de stress au dobutamine.
 Besoin d'introduction et d'augmentation de la posologie des médicaments antiangineux.

Résultats:

Efficacité : à 12 semaines de suivi, le score d'angor était significativement plus faible dans

le groupe ATC par rapport au groupe placebo (2,9 Vs 5,6 odds ratio, 2.21 ; IC 95 %, 1.41 à 3.47 ; P <0,001)(tableau 1). Le bénéfice résultait principalement d'une réduction du nombre d'épisodes d'angor quotidiens (0,3 contre 0,7 ; RC 3,44 ; IC à 95 % 2,0-5,9), alors qu'il n'y avait pas de différence significative entre les groupes dans le nombre de patients ayant reçu des médicaments anti-angineux (0,2 contre 0,3 unité ; OR 1,21 ; IC à 95 % 0,70-2,10).

Les critères d'évaluation secondaires sont également améliorés. La durée de l'exercice sur tapis roulant était plus longue dans le groupe ATC (700,9 contre 641,4 secondes) de même que la classe CCS (0,9 contre 1,7).

	ATC (N=151)	Placebo (N=150)	Odds ratio (IC 95%)	P-value
Le critère de jugement principal				
Le score d'angor journalier	2.9	5.6	2.21 (1.41 – 3.47)	<0.001
Les principaux critères de jugement secondaires :				
Temps d'exercice sur tapis roulant (sec)	700.9	641.4	59.5 (16 – 103)	
Sévérité de l'angor évaluée par la Classe CCS.	0.9	1.7	3.76 (2.43 – 5.82)	<0.001

Tableau 1 : critères d'évaluation primaires et secondaires

Sécurité : des syndromes coronariens aigus sont survenus chez 4 patients du groupe ATC et chez 6 patients du groupe placebo. Le taux d'accident vasculaire cérébral était plus

important dans le groupe ATC (2 patients) par rapport au groupe Placebo (0 patients) (Figure 2)

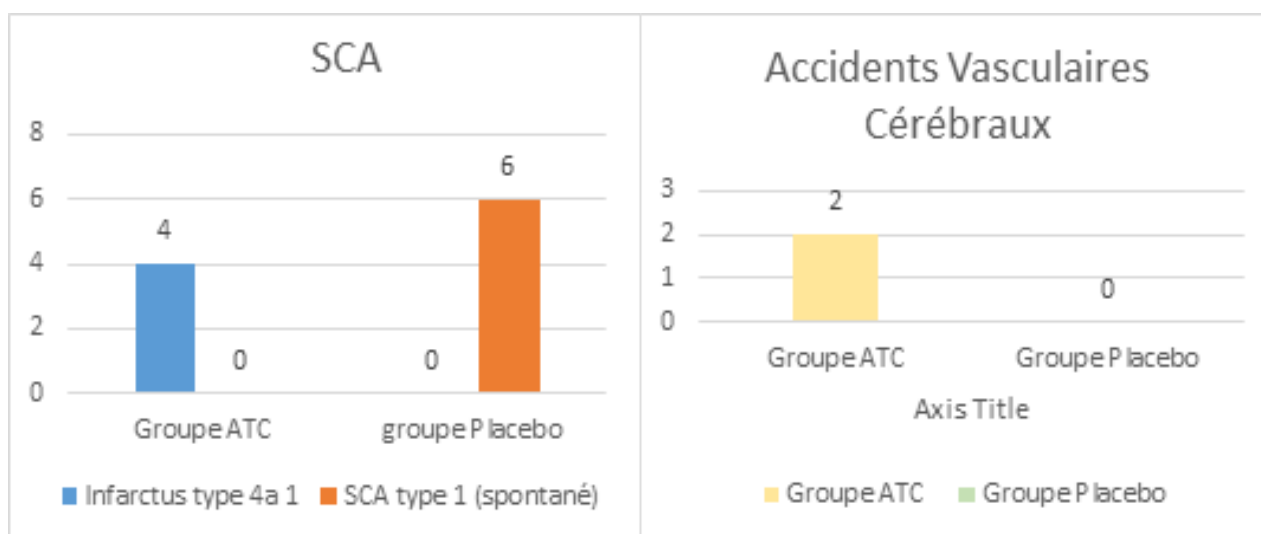


Figure 2 : Événements indésirables graves

Discussion :

ORBITA-2 vient de rassurer la communauté des cardiologues interventionnels, après que le premier essai ORBITA ait mis le doute quant au bénéfice de l'ATC sur l'angor. Connaissant les risques liés à la procédure et son coût, l'angioplastie devrait avoir un rôle meilleur qu'un simple effet placebo. Le premier essai ORBITA avait relevé un des défis des essais du traitement de l'angor stable en introduisant un groupe contrôle avec des procédures factices, faisant en sorte que ni le patient, ni le médecin évaluateur ne savait si une angioplastie avait été réalisée ou non, alors que tous les essais antérieurs étaient non randomisés et en ouvert. Les raisons invoquées derrière les résultats négatifs de cet essai étaient l'inclusion exclusive de patients avec une maladie coronaire monotronculaire et une thérapie anti-angineuse maximale, difficile à atteindre en pratique(4), ce qui pourrait avoir réduit l'efficacité de l'angioplastie. L'étude ORBITA-2 diffère de cette première étude en arrêtant le traitement anti-angineux et en incluant des patients multi-tronculaires, quoiqu'à la fin de la randomisation 80 % des patients avaient des lésions mono tronculaires. Un deuxième atout de cette étude est la méthode utilisée pour quantifier la sévérité de l'angor. Les investigateurs ont saisi l'opportunité de la large disponibilité des smartphones, pour une documentation quotidienne des symptômes, ce qui permet de s'affranchir des biais de rappel des études classiques, qui utilisent généralement un questionnaire à la fin de la période de suivi. Par contre, il est possible qu'un suivi de 12 semaines soit trop court, en effet, une analyse spécifique des symptômes, de l'étude COURAGE(5), a rapporté que les symptômes angineux, régressaient plus dans le bras angioplastie versus traitement médical, mais cette différence n'était plus significative à partir de 36 mois(6). Un autre reproche est que l'étude ORBITA-2 propose une prise en charge de l'angor stable hors recommandations. Elle propose de considérer l'angioplastie en premier lieu, avant les anti-angineux, pour un bénéfice maximal. :

Conclusion:

L'essai ORBITA-2 démontre de manière concluante que chez les patients souffrant d'angor recevant peu ou pas de médicaments anti-angineux et présentant des preuves objectives d'ischémie, l'angioplastie améliore significativement les symptômes et le temps d'exercice par rapport à une procédure placebo. Ces résultats renforcent ainsi sa valeur en tant qu'intervention thérapeutique qui doit compléter le traitement anti-angineux à notre sens.

Reference:

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 14 janv 2020;41(3):407-77.
2. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 6 janv 2018;391(10115):31-40.
3. Rajkumar CA, Foley MJ, Ahmed-Jushuf F, Nowbar AN, Simader FA, Davies JR, et al. A Placebo-Controlled Trial of Percutaneous Coronary Intervention for Stable Angina. *N Engl J Med*. 21 déc 2023;389(25):2319-30.
4. Foley M, Rajkumar CA, Shun-Shin M, Ganesanathan S, Seligman H, Howard J, et al. Achieving Optimal Medical Therapy: Insights From the ORBITA Trial. *J Am Heart Assoc*. 2 févr 2021;10(3):e017381.
5. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 12 avr 2007;356(15):1503-16.
6. Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, Maron DJ, Zhang Z, Jurkowitz C, et al. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 14 août 2008;359(7):677-87.



Dr. Ibrahim ZOUAGHI
Cardiologue libéral Bordj
Bou Arreridj

LE LÉPODISIRAN LE NOUVEL ARNI, PRÉSENTÉ À L'AHA 2023

Introduction :

Le petit ARN d'interférence (siRNA) représente une nouvelle stratégie thérapeutique conduisant à un nombre croissant de nouveaux médicaments, ou mieux, un arsenal complètement nouveau qui réduit sélectivement la production d'une protéine spécifique, L'interférence de l'ARN (RNAi) est un processus cellulaire régulier de silençage des gènes, un contrôle cellulaire post-transcriptionnel de l'expression génique qui représente aujourd'hui l'une des frontières les plus prometteuses et les plus rapides en matière de biologie et de développement de médicaments. Sa découverte a été revendiquée comme «une percée scientifique majeure qui se produit une fois par décennie environ» et a été reconnue par l'attribution du prix Nobel de physiologie et de médecine 2006.

En exploitant le processus biologique naturel de l'ARNi qui se produit dans nos cellules, une nouvelle classe de médicaments connue sous le nom de siRNA est maintenant une réalité .

Dans le domaine cardiovasculaire , plusieurs siRNA ont été développés au cours de la dernière décennie et testés dans le cadre d'essais cliniques, parmi les derniers molécules testés le lepodisiran, qui est un ARN interférant qui dégrade l'ARN messager codant pour l'apolipoprotéine(a), ce qui réduit donc l'activité translationnelle du gène LPA et par conséquent une diminution du taux sérique de lipoprotéine(a) .

Entre autres, les taux sériques élevés de lipoprotéine(a) (Lp(a)) un facteur de risque

indépendant établi pour les maladies cardiovasculaires. Plus précisément, les personnes ayant des niveaux de Lp(a) supérieurs à 50 mg/dL ont un risque accru de maladies cardiovasculaires et d'événements cardiovasculaires, y compris les accidents vasculaires cérébraux, l'infarctus du myocarde et la mort cardiovasculaire. Plus précisément, les concentrations de Lp(a) dans la gamme de 30 à 50 mg/dL indiquent un risque modéré, 51 à 180 mg/dL indiquent un risque élevé, et les concentrations supérieures à 180 mg/dL sont associées à un risque cardiovasculaire très élevé.

Les niveaux de Lp(a) ne sont pas influencés par les changements de mode de vie, mais sont génétiquement déterminés par le gène LPA, qui code l'apolipoprotéine(a). Par conséquent, la modulation de l'expression de l'apo(a) via les transcriptions de LPA représente actuellement une cible prometteuse pour les thérapies à base d'ARN.

Quelle est l'innocuité et la tolérabilité du lepodisiran?

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'innocuité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et les effets de la lepodisiran sur les concentrations de lipoprotéine(a) après des doses uniques du médicament.

Méthode:

L'étude actuelle avec le lepodisiran a été menée avec la participation de cinq sites de recherche clinique aux États-Unis et à Singapour. Les participants âgés de 18 à 65 ans ont été inscrits

s'ils avaient une Lp(a) sérique d'au moins 75 nmol/L (30 mg/dL), ce qui est considéré comme modérément élevé.

Ils ont été exclus s'ils présentaient une maladie cardiovasculaire ou des facteurs de risque importants, y compris une pression artérielle > 160/40 mm Hg, une insuffisance rénale (eGFR < 60 mL/min/1,73 m²) ou un tabagisme (> 10 cigarettes/jour).

Sur 340 candidats sélectionnés, 48 ont été affectés au hasard à un groupe placebo ou à six groupes de lépodisiran. Il y avait 12 participants dans le groupe placebo et six dans chacun des groupes de dosage de la lépodisiran (4 mg, 12 mg, 32 mg, 96 mg, 304 mg et 608 mg). Toutes les doses et le placebo ont été administrés par

voie sous-cutanée une seule fois avec un suivi prévu allant jusqu'à 48 semaines.

entre le 18 novembre 2020 et le 7 décembre 2021 ; la dernière visite de suivi a eu lieu le 9 novembre 2022.

Chaque participant était hospitalisé 1 jour avant l'administration pour le dosage du Lp(a) et surveillé 3 jours après l'administration.

Résultats:

Sur les 48 participants inscrits âge médian, 46,8 ans ; 35 % étaient des femmes, 1 événement indésirable grave s'est produit.

La concentration médiane de lipoprotéine(a) de base était de 111 nmol/L (IQR, 78 à 134 nmol/L) dans le groupe placebo

Selected Baseline Characteristics of Participants							
	Placebo (n=12)	4 mg (n=6)	12 mg (n=6)	32 mg (n=6)	96 mg (n=6)	304 mg (n=6)	608 mg N=6
Age (years)	50.3	40.5	44.3	50.7	47.8	51.8	38.5
Male (%)	50	83	50	50	50	66	83
Median Lp(a), nmol/L	111	78	97	120	167	96	130
Mean LDL-C, mg/dL	143	108	148	110	118	142	135
Mean ApoB, mg/dL	90	117	93	97	114	108	116
hsCRP, mg/L	1.3	3.5	1.3	2.0	1.4	1.7	0.8

Figure 1: Caractéristiques de la population de l'étude

-Les concentrations plasmatiques de lépodisiran ont atteint des niveaux maximaux en 10,5 heures et étaient indétectables dans les 48 heures

-La variation médiane maximale par rapport à la valeur initiale des concentrations de lipoprotéines(a) sériques était de -5 % dans le groupe placebo, de -41 % dans le groupe de 4 mg de lépodisiran, de -59 % dans le groupe de dose de 12 mg, de -76 % dans le groupe de

dose de 32 mg, de -90 % dans le groupe de dose de 96 mg, de -96 % dans le groupe de dose de 304 mg et de -97 % dans le groupe de dose de 608 mg.

Au jour 337, la variation médiane de la lipoprotéine(a) était de -94 % dans le groupe de la dose de 608 mg.

L'événement indésirable le plus fréquent, partagé par les personnes affectées au hasard au placebo, était la réaction au site d'injection.

Il n'y a pas eu d'événements indésirables, y compris des anomalies de laboratoire, qui étaient persistants et clairement différents pour ceux qui ont été attribués à n'importe quelle dose de lépodisiran par rapport au placebo.

-Les effets indésirables les plus fréquents signalés étant les maux de tête et la rhinorrhée.

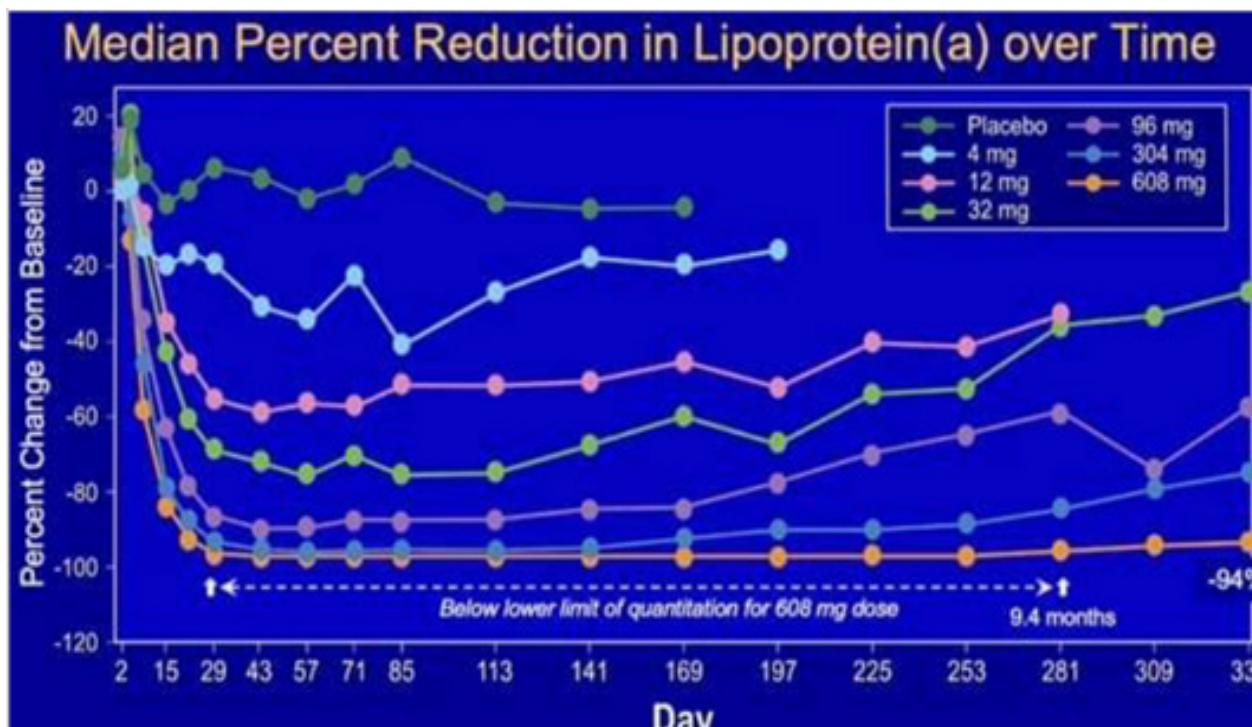


Figure 2: Réduction du taux de Lp(a) a travers le temps

Treatment Emergent Adverse Events & Lab Abnormalities							
	Placebo (n=12)	4 mg (n=6)	12 mg (n=6)	32 mg (n=6)	96 mg (n=6)	304 mg (n=6)	608 mg (n=6)
Treatment emergent adverse events in 3 or more participants, n (%)							
COVID-19	1	0	1	0	2	1	1
Headache	1	0	1	0	1	1	2
Rhinorrhea	0	0	2	0	0	1	0
ECG Patch Erythema	0	0	1	0	1	1	0
Laboratory abnormalities							
CK > 5 x ULN	0	2	0	0	0	0	1
hsCRP > 5 mg/L	7	1	2	3	2	5	1

Figure 3 effets adverbs et anomalies biologiques sous traitement

Conclusion :

Dans cette étude de phase 1 de 48 participants avec des taux élevés de lipoprotéine(a), le lépodisiran a été bien toléré et a produit des réductions dose-dépendantes et de longue durée des concentrations de lipoprotéine(a) sérique.

Si d'autres études confirment l'efficacité et l'innocuité du lépodisiran, ce médicament pourrait devenir un traitement standard pour les personnes présentant des taux élevés de Lp(a). Une solution simple et efficace à un gros problème.

Le lépodisiran représente un espoir pour des millions de personnes présentant des taux élevés de Lp(a) et présentant un risque de maladie cardiovasculaire. La possibilité d'un traitement efficace et durable, avec une simple injection annuelle, pourrait transformer la façon dont nous abordons ce défi de santé.

Références :

Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, Wolski K, Ma X, Lim S, Michael LF, Ruotolo G, Gribble G, Navar AM, Nicholls SJ. Lepodisiran, an Extended-Duration Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Dose-Ascending Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Dec 5;330(21):2075-2083. doi: 10.1001/jama.2023.21835. PMID: 37952254; PMCID: PMC10641766. AHA 2023 H, Neuber S, Emmert MY, Nazari-Shafti TZ. Targeting Lipoprotein(a): Can RNA Therapeutics Provide the Next Step in the Prevention of Cardiovascular Disease? *Cardiol Ther*. 2024 Mar;13(1):39-67. doi: 10.1007/s40119-024-00353-w. Epub 2024 Feb 21. PMID: 38381282; PMCID: PMC10899152.



Dr. Fardous KELLIL
Pr. Y. Benchabi
CHU Constantine

SELECT A L'AHA 2023 : EFFETS CARDIOVASCULAIRES DE LA SEMAGLUTIDE, UN ANALOGUE DU GLP 1, CHEZ L'OBÈSE NON DIABÉTIQUE

Introduction :

La semaglutide est un agoniste du récepteur GLP1 utilisé chez les diabétiques de type 2, population dans laquelle son efficacité pour réduire les événements cardiovasculaires (ECV) a été prouvée.

Si l'étude STEP-HFpEF s'est intéressée à l'intérêt de la semaglutide dans l'insuffisance cardiaque à Fe préservée chez l'obèse; l'étude SELECT quant à elle, a cherché à évaluer son efficacité à baisser les ECV chez les patients obèses non diabétiques.

Methodologie :

SELECT est un essai multicentrique randomisé en double aveugle, contre placebo, visant à évaluer la supériorité de la semaglutide à baisser les ECV chez les patients obèses ou en surpoids (Index de Masse Corporelle IMC > ou = 27kg/m²) en prévention secondaire (antécédent d'ECV) mais non diabétiques.

Les critères d'inclusion comprenaient un âge de 45 ans et plus, un IMC de 27 et plus et l'antécédent d'Infarctus Du Myocarde (IDM) et/ou d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) et/ou Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI).

Ensuite ont été exclus les patients diabétique, avec HbA1c à %6.5 et plus ou sous traitement hypoglycémiant, ceux avec insuffisance cardiaque sévère ou AVC ou événement cardiaque dans les 60 jours précédant la randomisation et enfin les patients avec histoire de pancréatite, pathologie psychiatrique,

maladie rénale chronique ou ayant reçu des analogues GLP1- dans les 90 jours.

La randomisation a été faite en deux bras 1:1 ; un bras recevant la Semgalutide 2.4 mg en sous cutané de façon hebdomadaire et un second bras recevant le placebo.

Le critère de jugement principal était composite associant mortalité cardiovasculaire ou IDM non fatal ou AVC non fatal.

Les critères de jugement secondaires comprenaient chacun des éléments du critère composite principal, un à un, ainsi que le développement d'une insuffisance cardiaque, mortalité toute cause, revascularisation coronaire (angioplastie ou pontage) et aggravation de la fonction rénale.

Les investigateurs ont également analysé la sécurité d'emploi pour ce qui est des effets gastro-intestinaux essentiellement ainsi qu'à l'apparition d'un diabète.

CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS AT ENROLLMENT

	Semaglutide (N = 8803 pts)	Placebo (N = 8801 pts)
Age (yrs) – mean	61.6 yrs	61.6 yrs
Female sex	28%	28%
Body Mass Index (BMI, kg/m ²) – mean	33.3	33.4
Obesity - BMI ≥ 30 kg/m ²	71%	72%
HbA _{1c} (%) – mean	5.8 %	5.8 %
Prediabetes - HbA _{1c} ≥ 5.7%	67%	66%
Systolic blood pressure – mean	131 mm Hg	131 mm Hg
Statin therapy	88%	88%
LDL Cholesterol (mg/dL) – median	78 mg/dL	78 mg/dL
Triglycerides (mg/dL) – median	134 mg/dL	135 mg/dL

Figure 1 : Caractéristiques de la population incluse.

Résultats:

17 604 patients ont été inclus entre octobre 2018 et mars 2021; randomisés en deux bras : 8803 patients sous semaglutide contre 8801 sous placebo.

La moyenne d'âge a été de 61,6 ans, l'IMC moyen de 33,3 KG/m² et le suivi moyen de 39,8 +/- 9,4 mois. Par ailleurs, Il y avait une nette prédominance masculine (72% étaient des hommes) et l'IMC moyen était de 33,3 kg/m² avec plus de 80% de la population avec IMC de plus de 30. Enfin, 88% des patients étaient sous statine.

Il y a eu une baisse significative du critère de jugement principal sous semaglutide : 6,5% versus 8% avec HR = 0,8, IC (0,72 - 0,9), soit une réduction de 20% des événements.

Pour ce qui est des critères secondaires, c'était significatif sur les différents points sauf pour ce qui était de la mortalité cardiovasculaire.

Enfin, il n'y avait pas plus d'événements gastro-intestinaux graves dans le groupe semaglutide et cette dernière a réussi à baisser environ 10% du poids avec effet bénéfique sur la pression artérielle ainsi que la progression vers un pré-diabète ou diabète.

Discussion :

La semaglutide a démontré sa supériorité pour baisser les événements cardiovasculaire chez l'obèse non diabétique, cependant il

serait pertinent d'analyser les sous groupes, notamment l'effet chez la femme qui est sous représentée dans cette population et on aurait également besoin de données chez les patients avec un IMC entre 20 et 27 kg/m², l'étude ayant eu plus de patients en obésité morbide, ainsi que chez les patients à haut risque en prévention primaire ce qui pourrait réduire le sous groupe des patients sous statine et donc mettre plus en lumière l'effet protecteur de la semaglutide.

Conclusion :

Les obèses sont à la fois une population à risque mais également chez laquelle aucune molécule n'a réussi à baisser les ECV, L'étude SELECT a prouvé que la semaglutide peut baisser significativement les ECV chez le patient obèse en prévention secondaire non diabétique , ce qui pourrait être une révolution thérapeutique dans cette population.

RESULTS – CARDIOVASCULAR OUTCOMES

Percent of Patients	Semaglutide N = 8803	Placebo N = 8801	HR (95% CI)
1° Endpoint – CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	6.5	8.0	0.80 (0.72 – 0.90)
2° Endpoint – CV death	2.5	3.0	0.85 (0.71 – 1.01)
2° Endpoint – heart failure composite endpoint	3.4	4.1	0.82 (0.71 – 0.96)
2° Endpoint – any death	4.3	5.2	0.81 (0.71 – 0.93)
Nonfatal MI (heart attack)	2.7	3.7	0.72 (0.61 – 0.85)
Nonfatal stroke	1.7	1.9	0.93 (0.74 – 1.15)
Coronary revascularization (PCI or CABG)	5.4	6.9	0.77 (0.68 – 0.87)
Kidney function deterioration composite endpoint	1.8	2.2	0.78 (0.63 – 0.96)

Figure 2 : Résultats de l'étude sur les critères de jugement primaire et secondaires

Bibliographie :

1-Présentation de l'étude SELECT au congrès de l'American Heart Association 2023

2-Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design; American Heart Journal, Volume 229, November 2020, Pages 61-69

3-Semaglutide : les résultats positifs de SELECT ouvrent une nouvelle ère en cardiologie
John M. Mandrola, 14 novembre 2023, Medscape

4-Semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity SELECT, American College of Cardiology, Dec 14, 2023

5-Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes; The New England Journal of Medicine, Dec 14, 2023



Dr. L. DOUAKHA
EPH Hakim Okbi
Guelma

LA PERTE PONDÉRALE PRÉ ABLATION DE LA FIBRILLATION ATRIALE COMME PRÉDICTEUR DU RÉSULTAT DE LA PROCÉDURE : ÉTUDE LEAF

La fibrillation atriale est l'arythmie soutenue la plus fréquente, son incidence et sa prévalence sont en net augmentation dans le monde. Le fardeau croissant est multifactoriel, les causes comprennent le vieillissement de la population, l'accroissement de l'obésité, l'augmentation de la détection et l'augmentation de la survie avec la FA et d'autres formes de maladies cardiovasculaires.

La gestion des comorbidités et des facteurs de risque entre autre l'obésité a pris encore de la place dans les dernières lignes directrices de l'AHA avec une recommandation classe 1 pour la perte de poids.

L'étude LEAF a évalué le rôle du LIRAGLUTIDE avec la gestion standard des facteurs de risque dans l'amélioration des résultats d'ablation et la réduction de récurrence de la FA

Méthodologie:

Les chercheurs à l'université de Miami « Miller School of Medicine » ont randomisé en deux groupes 65 patients en FA persistante ou paroxystique candidat à une ablation avec des indices de masse corporelle de 27 kg/m^2 ou plus. Pendant au moins trois mois avant leurs ablations, un groupe a reçu une modification des facteurs de risque recommandée par les lignes directrices, y compris des séances de télé-santé dirigées par des infirmières praticiennes pour aider les patients à perdre du poids et à adopter un mode de vie plus sain. L'autre groupe a reçu l'intervention de modification des facteurs de risques et le liraglutide, également connu sous le nom de Victoza le seul analogue GLP1

approuvé par la FDA pour la perte de poids au moment de l'étude,

Il y a eu six retraits. Cinq patients ont choisi de ne pas procéder à l'ablation et pour un, l'ablation n'était plus indiquée en raison de la résolution de la FA avec la perte de poids.

Le changement de poids avant l'ablation par rapport à la ligne de base a été caractérisée en deux groupes :

- groupe (1) $<3 \%$
- groupe (2) $3-10 \%$

Les résultats de l'ablation de la FA après une période de 3 mois sont disponibles pour 41 patients et ont été comparés dans le groupe 1 Groupe 2 avec le test exact de Fisher et régression logistique ordinaire (OLR).

Résultats :

59 patients ont été inclus (âge $62+/-9$ ans, 27% de femmes) pesant $106,46+/-18,5 \text{ kg}$ ($\text{IMC } 36,16+/-5,8 \text{ kg/m}^2$)

80% avaient une FA persistante et 20% avaient une FA paroxystique avec 85% atteints d'HTA, 27% de diabète et 44% d'apnée du sommeil. CHA2DS2-Vasc score était de $2,4+/-1,6$ et la FEVG était de $56,36+/-10,4 \%$.

Le groupe 1 avait 29 patients avec une perte de poids de $0,2+/-2,7 \%$ et le groupe 2 avait 30 patients avec une perte de poids de $5,6+/-1,8$

Le délai entre l'inscription et l'ablation était de $6,8+/-5,5$ et $4,6+/-2,9$ mois en Groupes 1 et 2 respectivement

L'ablation par isolation des veines pulmonaire

a été faite chez tous les patients
Un patient a eu une péricardite postopératoire, sans autres complications

L'absence de FA sans médicaments anti arythmiques à 6 mois était de 57% dans le groupe 1 contre 85% dans le groupe 2 (Test de Fisher p50.085, OLR p50.046).

Pour les patients souffrant de FA persistante traité par ablation (y compris un dont la FA s'est résolue avec perte de poids), absence de FA sans médicaments anti arythmiques à 6 Mois était de 59 % dans le groupe 1 contre 93 % dans le groupe 2 (Fisher's Test p50.041, OLR p50.047).

La figure montre un changement de statut de la FA de l'inscription à 6 mois post ablation.

Discussion et conclusion:

l'obésité est reconnue comme un facteur de risque modifiable de la FA dont la prise en charge est devenue une recommandation class 1 dans les dernières lignes directrice de l'AHA 2023 .

Bien que limitée par le petit échantillon et la période de suivi relativement courte l'étude LEAF montre que chez les patients obèses atteints de FA, la perte de poids est un modulateur important des résultats de l'ablation de la FA et des études supplémentaires devraient évaluer le rôle du poids et la perte pondérale dans l'amélioration des résultats des procédures ablatives.

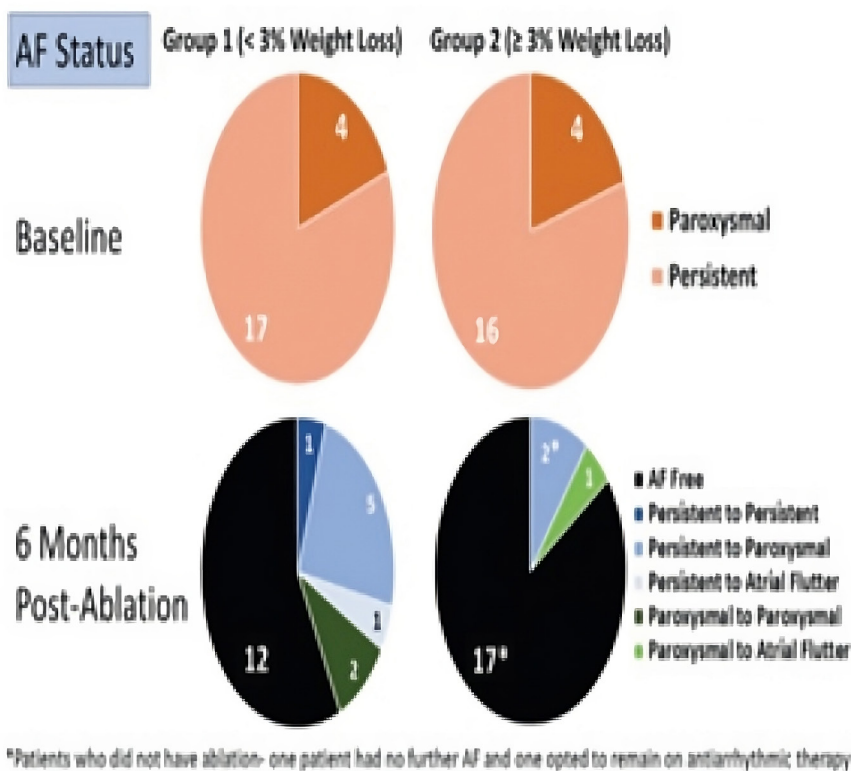


Figure 1 : statut de la FA a la ligne de base et 6 mois post ablation dans les deux groupes randomisés

Bibliographie:

Focus on EP | Heart Rhythm 2023: Five Takeaways Jun 2023 ,29Cardiology Magazine PRE-ABLATION WEIGHT LOSS AS A PREDICTOR OF ATRIAL FIBRILLATION ABLATION OUTCOME IN THE LIRAGLUTIDE EFFECT ON ATRIAL FIBRILLATION (LEAF) STUDY

Heart Rhythm Vol. 20 Issue 7 p1079 Published online: May 2023 ,16

• Jeffrey J. Goldberger and others



Dr. Sarah BRAHIMI
CHU Tizi Ouzou

LE ZILEBESIRAN: UN ARN INTERFÉRENT POUR LUTTER CONTRE LES PROBLÈMES D'OBSERVANCE DANS L'HTA

Abstract :

En matière d'antihypertenseurs, nous disposons d'un arsenal thérapeutique impressionnant, hélas souvent mis en échec devant un ennemi redoutable : l'inobservance. En effet, un patient traité sur 2 n'atteint pas sa cible tensionnelle.

C'est dans ce contexte qu'est né le Zilebesiran. Mais qu'est-ce donc ce nom barbare ?!

Le Zilbesiran est un ARN interférent expérimental double brin, administré par voie sous cutanée. L'un des brins est couplé à un sucre, la N-acétylgalactosamine (GalNAc) qui protège ces ARNi très fragiles et qui se lie avec une très forte affinité au niveau hépatique.

Le deuxième brin va se fixer sur une zone particulière de l'ARN pour empêcher la synthèse du peptide précurseur de l'angiotensine, l'angiotensinogène. En découle une suppression de la production d'angiotensine I et II.

L'étude de phase 1 publiée dans le NEJM en juillet 2023 avait montré l'effet dose dépendant du Zilebesiran pour réduire de façon significative l'angiotensinogène circulant, ainsi qu'une réduction constante et durable de la pression artérielle sur une période de 24 heures, maintenue jusqu'à six mois.

L'étude KARDIA-1, publiée à l'AHA en novembre 2023 vient confirmer ces résultats.

Objectif de l'étude KARDIA-1:

C'est une étude de phase 2 dont le but est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de différentes doses de Zilebesiran en monothérapie chez des patients adultes avec une HTA légère à modérée.

Design de l'étude :

Etude randomisée multicentrique, en double aveugle, qui a inclus des patients âgés de 18 à 75 ans hypertendus non traités ou sous traitement stable avec un ou plusieurs médicaments anti-hypertenseurs

Après une période de washout de 2 à 4 semaines, les patients avec une pression artérielle systolique (PAS) moyenne sur 24 heures ≥ 135 mmHg et ≤ 160 mmHg en MAPA ont été randomisés en 1 :1 :1 :1 entre :

- Zilebesiran 150 mg en sous-cutanée tous les 6 mois.
- Zilebesiran 300 mg en sous-cutanée tous les 6 mois.
- Zilebesiran 300 mg en sous-cutanée tous les 3 mois.
- Zilebesiran 600 mg en sous-cutanée tous les 6 mois.
- Placebo en sous-cutanée tous les 3 mois.

Les patients randomisés pour recevoir un placebo seront randomisés pour recevoir l'un des quatre schémas posologiques initiaux de Zilebesiran à partir du sixième mois.

Les principaux critères d'exclusion comprennent :

- Hypertension secondaire ou hypotension orthostatique
- Alanine aminotransférase (ALAT) ou aspartate aminotransférase (ASAT) > 2 fois la (LSN)
- Kaliémie > 5 mEq/L
- Débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) de ≤ 30 mL/min/1,73 m²
- Diabète sucré de type 1, diabète sucré de type 2 mal contrôlé ou nouvellement diagnostiqué

- Antécédents de tout événement cardiovasculaire dans les six mois précédant la randomisation
- Antécédents d'intolérance aux injections sous-cutanées

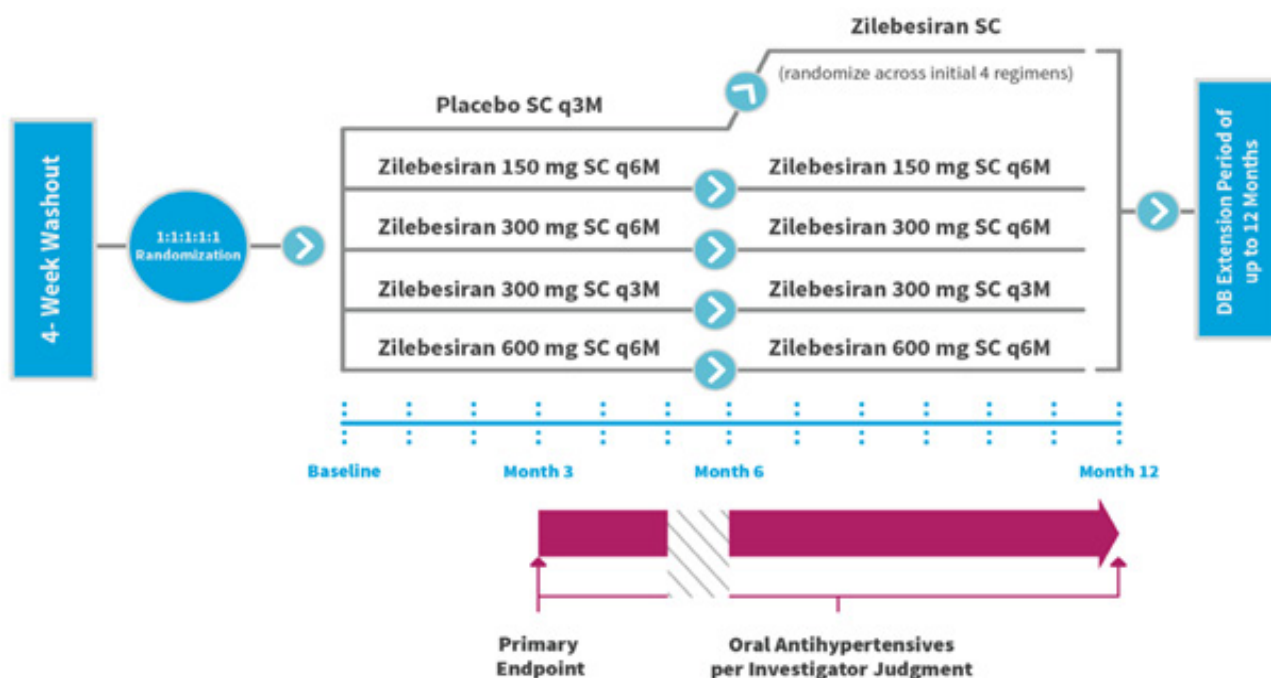


Figure 1 : Flow chart de l'étude

-Critère primaire de jugement :

différence de la pression artérielle systolique (PAS) entre l'inclusion et le 3ème mois de surveillance (mesure type MAPA).

-Les critères de jugement secondaires comprenaient :

- Différence de pression artérielle systolique (PAS) entre l'inclusion et le 6ème mois (MAPA)
- Différence de PAS entre l'inclusion et le 3ème mois (mesure de consultation)
- Différence de PAS entre l'inclusion et le 6ème mois (mesure de consultation)
- Proportion de patients avec une pression artérielle systolique moyenne < 130 mmHg sur une MAPA, et/ou la réduction d'au moins 20 mmHg de la PAS sans l'ajout d'un autre antihypertenseur à 6 mois.

Les événements indésirables étaient aussi notifiés.

Résultats :

-394 patients ont été inclus et suivis durant 6 mois, avec un âge moyen de 57 ans et une

pression artérielle au début de l'étude de 143/88 mmHg dans le groupe placebo, et 141/87 mmHg dans le groupe Zilebesiran.

-La baisse de l'angiotensinogène circulante était de 88 %, 93 %, 98 % et 96 % pour les doses de 150 mg / 6 mois, 300 mg / 6 mois, 300 mg / 3 mois et 600 mg / 6 mois après 6 mois de surveillance.

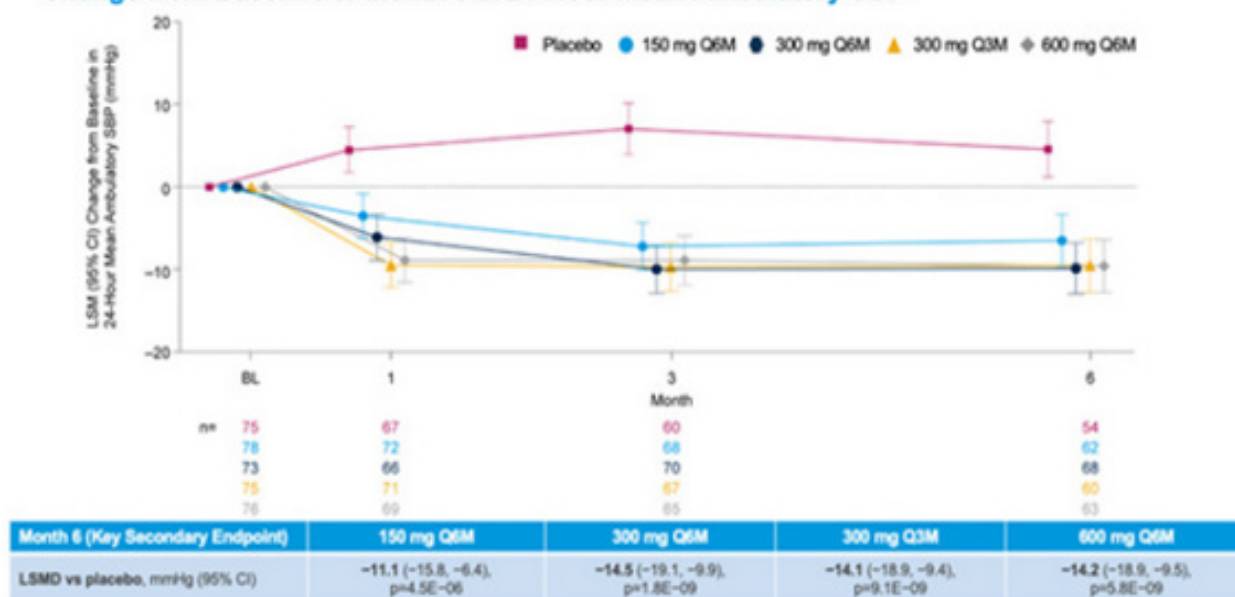
-Chacune des doses testées de Zilebesiran était associée à une réduction significative de la PAS lors des mesures ambulatoires versus le groupe placebo, dès le premier mois de surveillance.

-Ceci a également été noté lors de mesure en consultation à 6 mois

-La proportion de patients avec une PAS moyenne < 130 mmHg sur une MAPA et/ou avec une réduction d'au moins 20 mmHg de la PAS sans l'ajout d'un autre antihypertenseur à 6 mois était aussi significativement plus importante avec chacune des doses utilisées

Significant Decreases in ABPM SBP with All Zilebesiran Regimens

Change from Baseline to Month 6 in 24-Hour Mean Ambulatory SBP



Consistent Treatment Response Observed with Zilebesiran

- The proportion of patients and odds of achieving 24-hour mean ambulatory SBP of <130 mmHg and/or reduction of ≥ 20 mmHg without additional antihypertensives at Month 6 were significantly higher with all zilebesiran regimens versus placebo

	Placebo (N=75)	Zilebesiran			
		150 mg Q6M (N=78)	300 mg Q6M (N=73)	300 mg Q3M (N=75)	600 mg Q6M (N=76)
Response criteria met, n (%) ^a	5 (7)	24 (31)	37 (51)	29 (39)	36 (47)
Zilebesiran vs placebo					
Odds ratio	-	6.75	19.73	10.73	17.93
95% CI	-	2.35, 19.37	6.84, 56.89	3.76, 30.64	6.24, 51.52
p value	-	0.0004	3.4E-08	9.3E-06	8.4E-08

Figure 1 : résultats l'étude

- Le Zilebesiran est bien toléré avec seulement des réactions légères à modérées au site d'injection (n=5/56) et aucun événement indésirable grave.

-Deux cas d'hypotension orthostatique ayant nécessité l'arrêt du traitement dans le groupe Zilebesiran ont été rapportés.

Conclusion :

L'étude KARDIA-1 montre qu'une injection sous-cutanée de Zilebesiran administrée 4 ou 2 fois dans l'année chez les patients hypertendus s'accompagne d'une réduction significative

de la PAS comparée au placebo à 3 et 6 mois de surveillance, avec un très bon profil de tolérance.

L'étude KARDIA-2 étudie actuellement l'intérêt du Zilebesiran en « add-on » des traitements antihypertenseurs « classiques ».

Des questions restent en suspens :

-L'effet inhibiteur du SRA et hypotenseur durable pose un problème de sécurité potentiel dans des circonstances d'hypovolémie et d'hypotension. La fludrocortisone, un régime riche en sel et un anti-dote (le Reversir) ont été

proposés afin d'y remédier.

- A l'avenir, après les essais de phase II restera à déterminer si le Zilebesiran réduit l'incidence des événements cardiovasculaires et la mortalité.

Messages clés :

Le Zilbesiran

- Est le premier ARN interférent testé dans le traitement de l'HTA.

- Diminue le taux d'angiotensinogène circulant et les chiffres tensionnels dès le premier mois

- A un effet extrêmement puissant et durable

- Révolutionne la prise en charge des patients hypertendus en évitant la prise quotidienne de comprimés et améliore donc l'observance.

Références :

1. Alnylam Pharmaceuticals. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of ALN-AGT01 in Patients With Mild-To-Moderate Hypertension (KARDIA-1).

2. George Bakris, Manish Saxena, Anil Gupta, Fadi Chalhoub, Maxwell Lasko, Nune Makarova, Nitender Goyal, Weinong Guo, Dion Zappe, Akshay S Desai

Sustained blood pressure reduction with the RNA interference therapeutic, zilebesiran: AHA 2023 Philadelphia

3. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association

4. NEJM : Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent for Hypertension

Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., David J. Webb, M.D., D.Sc., Jorg Taubel, M.D., Sarah Casey, M.B., Ch.B., et al.

5. Cardio-online: AHA 2023 - KARDIA-1 : un ARNi, le Zilebesiran ,nouveau traitement (administré 2 fois par an !) dans l'HTA C.Fauvel Rouen

6. Akshay S Desai , David J Webb , Jorg Taubel , Sarah Casey , Yansong Cheng , Gabriel J Robbie , Don Foster , Stephen A Huang , Sean Rhyee , Marianne T Sweetser , George L Bakris : Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent for Hypertension (PubMed)

7. Single dose of zilebesiran safely and effectively lowered blood pressure for six months. American Heart Association. November 11, 2023. Accessed November 12, 2023.



Dr. I. AFALFIZ
CHU Bejaia

ARTESIA/AHA 2023 : APIXABAN POUR LA PREVENTION DES ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX DANS LA FIBRILLATION ATRIALE SUBCLINIQUE DETECTEE PAR UN DISPOSITIF IMPLANTABLE

Abstract :

L'essai ARTESIA a été présenté lors du congrès de l'AHA en novembre 2023 à Philadelphia par le Dr Jeff Healey et ses collaborateurs. Les résultats ont été publiés simultanément en ligne dans le New England Journal of Medicine. Cet essai vise à déterminer si un traitement par apixaban, par rapport à l'aspirine, réduira le risque d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques et d'embolies systémiques chez des patients présentant une fibrillation atriale subclinique détectée par un dispositif implantable intra cardiaque associée à des facteurs de risque supplémentaires d'accident vasculaire cérébral (1).

Introduction:

La Fibrillation atriale (FA) subclinique, correspond à de brefs accès de tachycardie asymptomatique détectés sur un appareil capable de surveiller en continu les arythmies cardiaques à long terme, type stimulateur cardiaque ou défibrillateur. En outre il a été rapporté dans des études antérieures, que cette FA infra clinique a été observée chez environ un tiers des patients porteurs d'un stimulateur cardiaque ou d'un défibrillateur automatique implantable (DCI) et que cela était associé à un risque d'environ 2,5 fois plus élevé de survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC). Le niveau de risque est moins

que celui du risque accru d'AVC associé à la FA clinique (qui est d'environ 4,5 fois) (2). La question qui se pose est donc celle de savoir si l'anticoagulation orale devrait être utilisée en cas de FA subclinique (2-4). Interrogation à laquelle les auteurs de l'essai ARTESIA ont tenté de répondre. Dans les recommandations actuelles, le traitement de la FA infraclinique par traitement anticoagulant oral présente un bénéfice incertain (5).

Méthodes:

L'essai ARTESIA («Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolic in patients with device-detected Subclinical Atrial fibrillation») a recruté 4 012 patients dans 247 centres dans 16 pays différents, qui présentent FA subclinique d'une durée de 6 minutes à 24 heures, détectée par un stimulateur cardiaque, un défibrillateur ou un moniteur cardiaque implanté, et qui présentent d'autres facteurs de risque d'AVC à savoir : âge ≥ 55 ans plus un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 , un âge ≥ 75 ans ou un antécédents d'accident vasculaire cérébral. Les patients ont été randomisés en double aveugle pour recevoir de l'apixaban à la dose de 5 mg deux fois par jour (ou 2,5 mg deux fois par jour lorsque le patient présente des critères de réduction de dose), versus 80 à 100 mg d'Aspirine une fois par jour dans l'autre bras.

L'étude a été interrompue de façon prématurée et un traitement anticoagulant oral a été instauré si une FA subclinique durant plus de 24 heures ou une FA clinique survenait.

Le critère composite de jugement primaire est la survenue d'un AVC ou d'une embolisation systémique. Le principal critère de jugement en matière de sécurité est la survenue d'hémorragies majeures, chez tous les patients ayant été randomisés et ayant reçus au moins une dose du médicament (1).

Résultats:

Dans l'essai ARTESIA le suivi des patients s'est terminé en août 2023 et 4 012 patients ont été inclus, l'âge moyen était de $76,8 \pm 7,6$ ans; 36,1% de femmes et un score CHA2DS2-VASc moyen de $3,9 \pm 1,1$ et la durée médiane de leur plus long épisode de FA infraclinique était de 1,47 (0,2- 4,95) heures. Après un suivi moyen de $3,5 \pm 1,8$ ans, un AVC ou une embolie systémique est survenu chez 55 patients du groupe apixaban (0,78 % par année-patient) et chez 86 patients du groupe aspirine (1,24 % par année-patient) (risque ratio, 0,63 ; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,45 à 0,88 ; P = 0,007). (Figure 1)

Dans la population sous traitement, le taux d'AVC ischémique est réduit de 38 % (HR, 0,62,

IC 95 %, 0,43-0,91) (Tableau I).

Le taux d'hémorragie majeure était de 1,71 % par patient-année dans le groupe apixaban et

	Apixaban (N = 2015)	Aspirin (N = 1997)	Hazard Ratio (95% CI)	P value
Stroke or systemic embolism	55 (0.78%)	86 (1.24%)	0.63 (0.45-0.88)	0.007
Total Stroke	55 (0.78)	84 (1.21)	0.64 (0.46-0.90)	
Ischemic stroke*	45 (0.64)	71 (1.02)	0.62 (0.43-0.91)	
Hemorrhagic stroke	10 (0.14)	13 (0.18)	0.76 (0.33-1.73)	
Mod. Rankin Score 0-2	31 (0.44)	45 (0.65)	0.68 (0.43-1.07)	
Mod. Rankin Score 3-6	19 (0.27)	37 (0.53)	0.51 (0.29-0.88)	
Cardiovascular death	105 (1.47)	108 (1.53)	0.96 (0.73-1.25)	

*includes stroke of unknown etiology

Tableau I. Comparaison entre les groupes du risque d'infarctus cérébral (1)

de 0,94 % par patient-année dans le groupe aspirine (hazard ratio, 1,80 ; IC à 95 %, 1,26 à 2,57 ; P = 0,001). Des hémorragies mortelles sont survenues chez 5 patients du groupe apixaban et 8 patients du groupe aspirine. (Tableau II)

Results- Safety Major Bleeding (ISTH)	Apixaban (N = 2015)	Aspirin (N = 1997)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Major Bleeding (On-treatment)	86 (1.71)	47 (0.94)	1.80 (1.26-2.57)	0.001
Fatal bleeding	5 (0.10)	8 (0.16)	0.63 (0.20-1.91)	
Symptomatic intracranial hemorrhage	12 (0.24)	15 (0.30)	0.77 (0.36-1.64)	
Transfusion required	26 (0.51)	18 (0.36)	1.43 (0.78-2.61)	
Major Bleeding (ITT)	106 (1.53)	78 (1.12)	1.36 (1.01-1.82)	0.04

Tableau II. Comparaison entre les groupes du risque de saignement (1)

Il n'y avait aucune différence entre les groupes apixaban et aspirine en termes de décès toutes causes confondues (5,06 % contre 4,82 % ; HR 1,04 ; IC à 95 % 0,90-1,21) ou de décès d'origine CV (1,47 % contre 1,53 % ; HR 0,96 ; IC à 95 % 0,73- 1.25) (1).

Conclusion:

Les auteurs de l'essai ont conclu que chez les patients présentant une FA subclinique, l'apixaban entraîne un risque plus faible d'AVC ou d'embolie systémique que l'aspirine, mais un risque plus élevé d'hémorragie majeure.

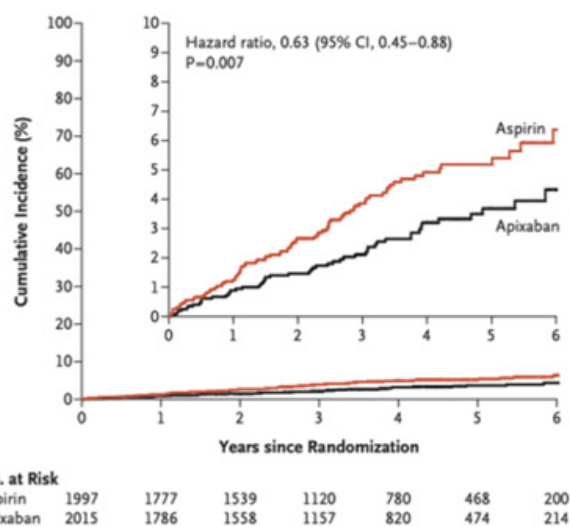


Figure 1. Survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique dans le suivi (critère de jugement principal)(1)

Lecture critique:

Les arythmies atriales intermittentes, définies comme des épisodes de haute fréquence atriale (EHFA), sont souvent détectées par les dispositifs cardiaques implantables, comme le pacemaker et le défibrillateur. Ces épisodes de FA infraclinique se retrouvent ainsi chez 10 à 30% des patients porteurs d'un dispositif implantable. Pour rappel, la FA avérée et dite clinique lorsqu'elle est révélée par un électrocardiogramme (ECG), qu'elle soit symptomatique ou asymptomatique. Les définitions des EHFA varient selon les études, mais généralement il s'agit d'une arythmie avec une fréquence atriale d'au moins 180 bpm et d'une durée de 6 minutes ou plus. Les termes fibrillation auriculaire subclinique et EHFA sont parfois utilisés de manière interchangeable, la confirmation des arythmies par un ECG est recommandée (2,4,5).

Le risque d'AVC chez les personnes présentant une FA subclinique détectée par un dispositif est plus élevé que celui des personnes sans EHFA, mais inférieur à celui des personnes présentant une FA clinique. Pour étudier le traitement anticoagulant oral dans la FA subclinique, deux grands essais randomisés et contrôlés ont été menés (1, 6).

L'essai NOAH-AFNET 6 sur l'edoxaban chez les patients présentant des épisodes de fréquence auriculaire élevée. L'essai a montré que l'anticoagulation par l'edoxaban chez les patients avec EHFA n'est pas associée à une diminution du risque composite de décès d'origine cardiovasculaire, d'AVC ou d'embolie systémique mais est associée à un risque plus élevé de décès ou d'hémorragie majeure ce qui a justifié un arrêt prématuré. Ces données suggèrent clairement qu'il convient d'exiger une documentation de la FA par un ECG avant d'initier un traitement par anticoagulant (6).

Dans l'essai ARTESIA, un bénéfice a été observé par rapport au critère principal d'évaluation de l'efficacité : un accident vasculaire cérébral ou une embolie systémique est survenu dans le groupe apixaban (0,78 % par année-patient)

versus 24 % par année-patient dans le groupe aspirine (1).

Dans les deux essais, l'incidence d'AVC ischémique par année-patient est faible dans les groupes témoins (1,1 % dans le groupe placebo dans l'essai NOAH-AFNET 6, et 1,21 % dans le groupe aspirine dans l'essai ARTESIA) (1,6). Ces valeurs sont inférieures au risque annuel de 3 % d'AVC ischémiques attendus chez les patients atteints de FA clinique traités avec de l'aspirine seule. Ces essais montrent que l'incidence des AVC chez les patients atteints de FA subclinique est faible (1,6).

Bien que les risques initiaux aient été faibles, l'étude ARTESIA montre une diminution significative du critère composite primaire dans le groupe apixaban par rapport au groupe aspirine ce qui n'apparaît pas dans l'étude NOAH-AFNET 6 (1,6).

L'effet protecteur contre les AVC des anticoagulants oraux directs dans la FA infraclinique constitue la différence majeure entre les deux essais. L'explication la plus probable est un manque de puissance dans l'essai NOAH-AFNET 6 prématurément terminé, et l'inclusion des décès d'origine cardiovasculaire dans le critère composite choisi, qui pourrait avoir dilué les effets sur le risque d'AVC (54 % des patients recevaient également de l'Aspirine). Les événements hémorragiques majeurs étaient plus fréquents que les AVC ischémiques dans les deux essais (1,6).

Les auteurs de l'étude ARTESIA rapportent également quelques nuances aux résultats obtenus, Healey a noté que du point de vue de l'efficacité, 45 % des AVC chez les patients traités à l'aspirine étaient invalidants de façon permanente ou mortels, et que ce type d'AVC était drastiquement réduit avec l'apixaban (0,27 % contre 0,53 % ; HR 0,51 ; IC à 95 % 0,29-0,88). Du côté de la sécurité, l'apixaban n'augmentait pas les saignements mortels ou intracrâniens. Par conséquent, le risque d'hémorragie mortelle ou d'hémorragie

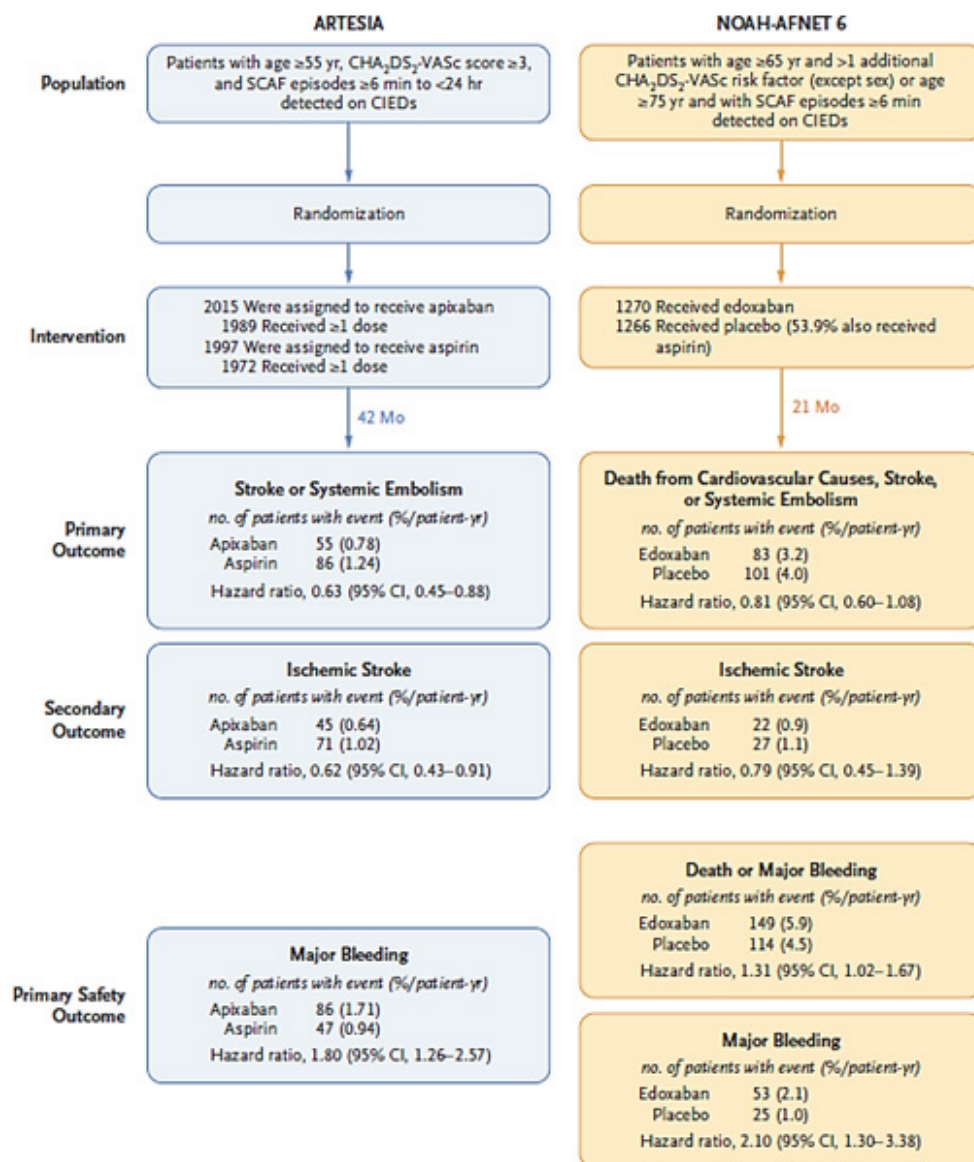
intracrânienne symptomatique n'était pas plus élevée dans le groupe apixaban que dans le groupe aspirine, et que seulement 20 % des hémorragies majeurs de celles survenues chez les patients traités par l'apixaban étaient associées à une instabilité hémodynamique ou à des symptômes neurologiques (1).

De plus, il est important de noter que plus de 24 % des participants à l'étude ont été convertis à l'anticoagulation ouverte en raison du développement de crises de FA détectées par le dispositif durant plus de 24 heures ou d'une FA clinique.

Les conclusions des deux essais ARTESIA et NOAH AFNET 6 sont que chez les patients

atteints de FA sub clinique, le taux global d'AVC est faible. Ainsi les éléments essentiels à leur prise en charge comprennent la prise de décision partagée avant le traitement par anticoagulant oral, la gestion des risques hémorragiques modifiables et des affections coexistantes. Associées à une surveillance étroite de la progression vers une FA clinique.

L'anticoagulation pourrait alors être plus utile chez les patients présentant des scores CHA 2 DS 2 -VASc plus élevés, qui devraient être testés dans de futurs essais. Des sous-études et méta-analyses pourront fournir des informations supplémentaires concernant les avantages du traitement anticoagulant oral dans des sous-groupes spécifiques (Figure 2).



Références :

- 1) Healey J S and al. Apixaban for stroke prevention in subclinical atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 12 Nov 2023
- 2) Healey J S, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 12 janv 2012;366(2):120-9.
- 3) Gorennek B, Bax J, Boriani G, Chen SA, Dagres N, Glotzer TV, et al. Device-detected subclinical atrial tachyarrhythmias: definition, implications and management-an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 1 sept 2017;19(9):1556-78.
- 4) Camm AJ, Simantirakis E, Goette A, Lip GYH, Vardas P, Calvert M, et al. Atrial high-rate episodes and stroke prevention. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 1 févr 2017;19(2):169-79.
- 5) Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 1 févr 2021;42(5):373-498.
- 6) Svennberg E. What Lies beneath the Surface — Treatment of Subclinical Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 12 nov 2023



Dr. Boutheina
FOUGHALI

Pr. Y. Benchabi
CHU Constantine

AZALIA-TIMI 71 : L'ABELACIMAB, UN ANTI-XI/XIA AUSSI EFFICACE DANS LA FA QUE LE RIVAROXABAN AVEC UNE DIMINUTION SPECTACULAIRE DES SAIGNEMENTS

Une étude présentée par DR CHISTIAN RUFF lors des sessions scientifiques de l'AMERICAN HEART ASSOCIATION, PHILADELPHI, le 12 Novembre 2023

Introduction:

Le traitement anticoagulant visant à prévenir les événements cardio-emboliques demeure la pierre angulaire du traitement de la fibrillation atriale (FA). Dans les données extraites de méta-analyses, les anticoagulants directs (AOD) sont aussi efficaces que les anti-vitamine-K pour réduire les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques, et nettement plus sûrs en réduisant le taux d'hémorragies intracrâniennes d'environ 50 %. De plus, il a été montré une réduction de 10 % de mortalité avec les AOD, en comparaison avec la warfarine. Cependant, alors que les AOD tendent à réduire les hémorragies majeures en général, ils augmentent le risque d'hémorragie gastro-intestinale de 25 %^{1,2}. Ainsi la recherche d'un traitement anticoagulant possédant encore moins d'effets secondaires hémorragiques est toujours d'actualité, et pourrait contribuer à réduire le taux de patients non traités, ou qui interrompent le traitement anticoagulant à distance.

Les inhibiteurs du facteur XI offrent la possibilité d'une anticoagulation visant le thrombus et épargnant l'hémostase. L'abelacimab est un nouvel anticorps monoclonal hautement sélectif, entièrement humain, qui possède une double activité inhibitrice contre le facteur XI et contre sa forme active, le facteur XIa. L'objectif de l'étude AZALEA-TIMI 71 est

d'évaluer l'innocuité et la tolérance de deux doses en aveugle du nouvel inhibiteur du facteur XI, l'Abélacimab par rapport au Rivaroxaban en ouvert chez les patients atteints de FA. Sur un critère de jugement principal l'hémorragie majeure ou l'hémorragie non majeure cliniquement pertinente.

Méthodologie:

L'étude AZALEA-TIMI 71 est une étude en groupes parallèles, randomisée, contrôlée activement, à insu et axée sur les événements, dont le critère d'évaluation principal évalue l'effet de deux doses en aveugle d'abelacimab par rapport au rivaroxaban ouvert chez des patients atteints de fibrillation auriculaire (FA) présentant un risque modéré à élevé d'AVC. Le critère d'évaluation principal de l'étude AZALEA-TIMI 71 est le taux composite d'événements hémorragiques majeurs ou cliniquement significatifs non majeurs. Un critère d'évaluation secondaire est une hémorragie majeure en soi. Le recrutement de cette étude événementielle s'est achevé en décembre 2021 avec 1287 patients répartis dans 95 sites d'étude mondiaux notamment aux Etats-Unis et au Canada, en Europe et en Asie. Les patients éligibles ont été randomisés selon un rapport 1:1:1 pour recevoir soit 150 mg d'Abélacimab (n=427), soit 90 mg d'Abélacimab

(n=425) ou 20 mg de Rivaroxaban (n= 430)
 L'Abélacimab a été administré sous forme
 d'injection sous cutanée mensuelle, tandis
 que le Rivaroxaban a été administré
 quotidiennement sous forme orale

- Nombre total d'inscrits : 1287
- Durée de suivi : 1,8 ans
- Âge moyen des patients : 74 ans
- Pourcentage de femmes : %44

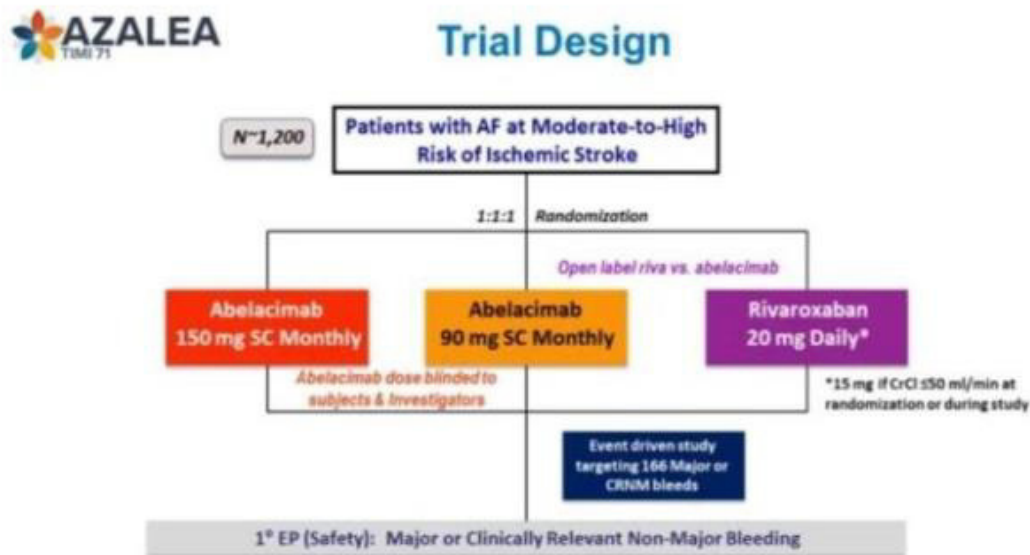


Figure 1 : Trial Design

Critères d'inclusion:

- Âge supérieur ou égal à 55 ans
- patients ayant des antécédents de FA ou de flutter auriculaire avec anticoagulation planifiée à durée indéterminée
- patients avec un score CHA2DS-2VASC supérieur ou égal à 4 ou un score CHA2DS-2 VASC supérieur ou égal à 3 avec au moins un des

éléments suivants :

**Utilisation concomitante prévue de médicaments antiplaquettaires (c'est-à-dire aspirine et/ou inhibiteur P2Y12) pendant la durée de l'essai

** Clairance de la créatinine inférieure ou égale à 50 ml/mn selon l'équation de cockcroft- Gauh

Caractéristiques de la population étudiée:

- Nombre total d'inscrits : 1287
- Âge moyen des patients : 74 ans
- Pourcentage de femmes : %44
- Score médian CHA2DS-2VASC : 5
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique : 15 %,

saignement antérieur : 7 %

- Utilisation concomitante prévue d'antiplaquettaires : 26 %.

Critères d'exclusion :

- Antécédents d'hypersensibilité à l'un des médicaments de l'étude (Y compris le Rivaroxaban) ou à ses excipients ou médicaments de classes chimique similaires ou à toutes contre indication répertoriée sur l'étiquette du Rivaroxaban
- patient présentant un saignement intracrânien ou intraoculaire dans les 3 mois précédents le dépistage
- Sténose mitrale cliniquement significative (surface valvulaire inférieure ou égale à 1,5 cm²)
- valve cardiaque mécanique ou autre indication de traitement anticoagulant autre que la FA (par ex maladie thromboembolique veineuse)
- présence connue d'un myxome auriculaire ou un thrombus ventriculaire gauche
- antécédents de fermeture ou d'ablation de l'auricule gauche
- endocardite active

Les Critères de jugement:

Le critère d'évaluation principal de l'étude AZALEA-TIMI 71 est le taux composite d'événements hémorragiques majeurs ou cliniquement significatifs non majeurs. Un critère d'évaluation secondaire est une hémorragie majeure en soi.

Résultats:

Le 14 septembre 2023 après un suivi médian d'environ 21 mois la comité de surveillance des données à recommander l'arrêt prématuré de l'essai en raison d'une réduction considérable des saignements dans le bras Abélacimab avec les doses 150 mg et 90 mg sur le plan efficacité il

était noté :

*Le critère d'évaluation principal, hémorragie majeure ou non majeure cliniquement pertinente, pour l'abélacimab 150 mg par rapport à l'abélacimab 90 mg par rapport au placebo,

était : 2,7 % contre 1,9 % contre 8,1 % (p < 0,001 pour les deux doses d'abélacimab par rapport au placebo.)

- Hazard ratio (HR) pour l'abélacimab 150 mg par rapport au placebo : 0,33 (intervalle de confiance [IC] à 0,55-0,19 % 95, p < 0,001)

- HR pour l'abélacimab 90 mg par rapport au

placebo : 0,23 (IC à 0,42-0,13 % 95, p < 0,001)

- Hémorragie majeure : 1,0 % contre 0,7 % contre 3,7 % (p < 0,05)

- Hémorragie gastro-intestinale : 0,1 % contre 0,1 % contre 2,1 %

- Hémorragie intracérébrale : 0,3 % contre 0,6 % contre 0,6 %

*Critères de jugement secondaires pour l'abélacimab 150 mg par rapport à l'abélacimab 90 mg par rapport au rivaroxaban :

- Accident vasculaire cérébral ou embolie systémique : 1,1 % contre 1,4 % contre 1,0 % (p = 0,81 ; p = 0,45)

- AVC ischémique : 1,1 % contre 1,3 % contre 0,7 %

- Mortalité toutes causes confondues %2,4 contre %2,8 contre %3,1

Au total :

- inhibition de plus de %95 du facteur XI pour les 2 dosages d'Abélacimab (150 mg – 90 mg)

- en comparaison avec le Rivaroxaban les deux doses d'Abélacimab ont été associées à des réductions importantes et significatives des hémorragies majeures et non majeures cliniquement pertinentes (%67 de réduction avec la dose de 150 mg et %77 de réduction avec la dose 90 mg).

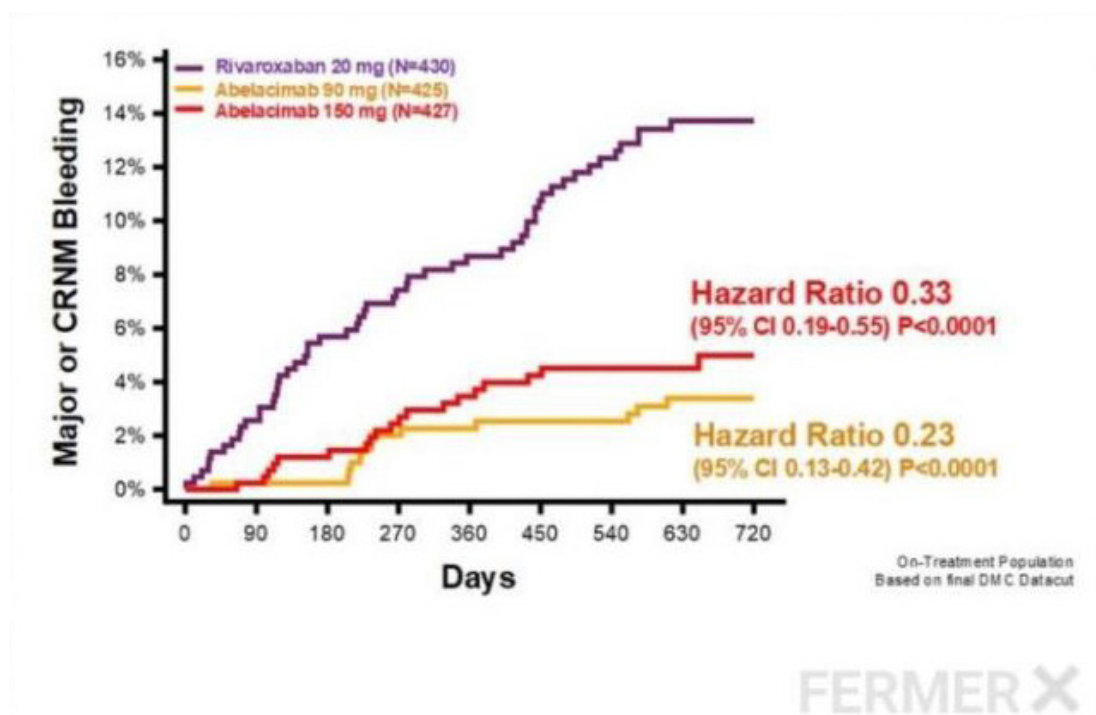


Figure 2 : Analyse du critère de jugement principal entre les 3 groupes.

Endpoint (ISTH Definition)	Riva 20 mg (N=430) Incidence Rate	Abelacimab 150 mg (N=427) Incidence Rate	HR (95% CI)	P Value	Abelacimab 90 mg (N=425) Incidence Rate	HR (95% CI)	P-Value
Major + CRNM Bleeding	8.1	2.7	0.33 (0.19-0.55)	<0.001	1.9	0.23 (0.13-0.42)	<0.001
Major Bleeding	3.7	1.0	0.26 (0.11-0.61)	0.002	0.7	0.19 (0.07-0.50)	<0.001
GI Bleeding	2.1	0.1	0.07 (0.01-0.50)	0.008	0.1	0.07 (0.01-0.51)	0.009
ICH	0.6	0.3	0.50 (0.09-2.72)	0.42	0.6	1.03 (0.26-4.10)	0.97
CRNM Bleeding	4.6	1.8	0.39 (0.21-0.75)	0.004	1.1	0.25 (0.11-0.54)	<0.001

FERMER X

Tableau 1. Analyse détaillée des événements hémorragiques entre les 3 groupes.

Discussion :

Les résultats de cet essai de phase II indiquent que les deux doses testées d'abélacimab (90 mg et 150 mg par mois) sont supérieures au rivaroxaban 20 mg par jour pour réduire les événements hémorragiques chez les patients atteints de FA et un score CHA2DS-2VASc élevé. L'abélacimab est administré par injection sous-cutanée une fois par mois. Il s'agit d'un nouvel anticorps monoclonal hautement sélectif entièrement humain ayant une double activité inhibitrice contre le facteur XI et sa forme active, le facteur XIa. Qui est un composant essentiel de la voie intrinsèque de la coagulation.

Compte tenu de la réduction importante des saignements d'AZALEA-TIMI 71, ainsi que d'une réduction de 80 % de la thrombose démontrée dans l'étude antérieure sur la TEV,1 l'abélacimab incarne sa promesse en tant qu'anticoagulant épargnant l'hémostase et représente un changement de paradigme dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et d'autres affections thrombotiques.

*L'étude AZALEA-TIMI 71 est la plus grande et la plus longue étude directe sur un inhibiteur du facteur XI à fournir des preuves définitives d'une réduction très significative des saignements par rapport à l'anticoagulant standard. Avec une médiane de suivi de 21 mois, couvrant plus de 2000 années-patients, AZALEA-TIMI 71 représente une étude historique confirmant la promesse de l'inhibition du facteur XI comme

causant beaucoup moins de saignements qu'une norme de soins actuelle

Conclusion:

AZALEA-TIMI71 est, à ce jour, l'étude la plus importante et de plus longue durée sur un inhibiteur du facteur XI comparé à un AOD, elle a permis de montrer une réduction hautement significative des saignements.

Cette étude a démontré un résultat aussi positif et enthousiasmés par les promesses qu'il offre aux patients.

Les références :

1. Presented by Dr. Christian Ruff at the American Heart Association Scientific Sessions, Philadelphia, PA, November 12, 2023.
2. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 15 mars 2014 ;383(9921) :955-62.
3. Verhamme P et al. *New Engl J Med* Juillet 2021
4. Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ, Eikelboom J, Giugliano RP, Morrow DA, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation : Patient-Level Network Meta- Analyses of Randomized Clinical Trials With



Dr R.SOULIMANE,
Pr N.F.BENATTA

EHU Oran

L'ÉTUDE POWDER-AF2 : PRÉSENTÉE À L'AHA 2023

Fibrillation atriale persistante ; AUCUN BÉNÉFICE À LA POURSUITE DU TRAITEMENT ANTI-ARYTHMIQUE AU DELÀ DE 3 MOIS APRES ABLATION PAR CATHETER

Contexte et objectif :

Le contrôle précoce du rythme grâce à un traitement médicamenteux antiarythmique (AAR) ou à une ablation par cathéter (AC) représente la stratégie de traitement de choix chez les patients atteints de fibrillation atriale (FA).

Chez les patients atteints de FA persistante (PersAF), l'AC visant l'isolation de la veine pulmonaire (IVP) est associée à une efficacité clinique modérée

L'essai POWDER-AF 2 évalue le bénéfice de la poursuite du traitement anti-arythmique (classe IC et III) au-delà de 3 mois post ablation (blanking period), période durant laquelle des épisodes de fibrillation atriale temporaires peuvent survenir, sans pour autant être synonyme d'échec de l'ablation ou prédicteurs de récurrence.

Méthodes:

Design de l'étude :

Il s'agit d'un essai multicentrique, prospectif, randomisé, contrôlé, initié par un chercheur à l'hôpital St Jan (Bruges, Belgique) et mené dans 9 centres répartis dans 5 pays européens.

Critères d'inclusion :

- Les patients devant subir une première ablation pour FA persistante (PersAF) (définie comme tout épisode antérieur ≥ 7 jours), symptomatique résistante au TRT AAR en cours ou antérieur (échec de l'AAR de classe IC ou III) et au moins 1 épisode de PersAF au cours de l'année précédente.

Critères d'exclusion :

- Le refus du patient ou l'inaptitude à reprendre ou à poursuivre le traitement AAR.

- Tout épisode antérieur de FA d'une durée ≥ 12 mois.

- Toute récurrence de FA < 3 jours après une cardioversion.

- Diamètre de l'oreillette gauche (OG) > 50 mm.

- La présence de cardiopathie structurale avancée.

- Une espérance de vie < 12 mois ou de toute autre contre-indication à l'ablation par cathéter

Randomisation, ablation et traitement de l'étude:

Les sujets éligibles qui signent le formulaire de consentement éclairé de l'étude au moment de la planification de la procédure seront randomisés dans l'un des deux bras de l'étude : Dans le bras AAR OFF, le traitement anti-arythmique sera arrêté 3 mois après la première procédure. Dans le bras AAR ON, le traitement AAR sera poursuivi à 3 mois jusqu'à 1 an de suivi.

Première ablation et blanking : dans les deux bras, l'ablation par cathéter consistera en une isolation de la veine pulmonaire PVI guidée par «CLOSE» uniquement. Le traitement AAR est poursuivi/recommencé pendant la période de blanking de 3 mois (sauf pour l'amiodarone). Pendant la période de blanking, les cardioversions sont autorisées.

Suivi :

Des visites cliniques étaient programmées avant la randomisation et 3, 6 et 12 mois après l'ablation. Une surveillance Holter a été réalisée lors des visites de 6 (24 heures) et de 12 mois (48 heures jusqu'à 7 jours selon la norme de soins dans chaque centre).

À chaque visite, les patients ont rempli des questionnaires sur la qualité de vie . Les patients ont été encouragés à enregistrer tous les symptômes liés à l'arythmie et à subir un ECG pendant les symptômes.

En cas de récurrence documentée, une nouvelle ablation était recommandée.

Le critère d'évaluation principal était toute tachyarythmie atriale ATA documentée (FA, flutter auriculaire ou tachycardie auriculaire) d'une durée > 30 secondes entre 3 et 12 mois de suivi .

Les critères d'évaluation secondaires

comprenaient les événements indésirables primaires, le nombre d'ablations répétées et le nombre de visites imprévues chez un prestataire de soins de santé liées à une arythmie, également l'impact sur la qualité de vie et les prédicteurs de récurrence dans la population globale.

Collecte et contrôle des données : Les données ont été récoltés dans chaque site , sur des formulaires , et téléchargées sur le site web de l'étude.

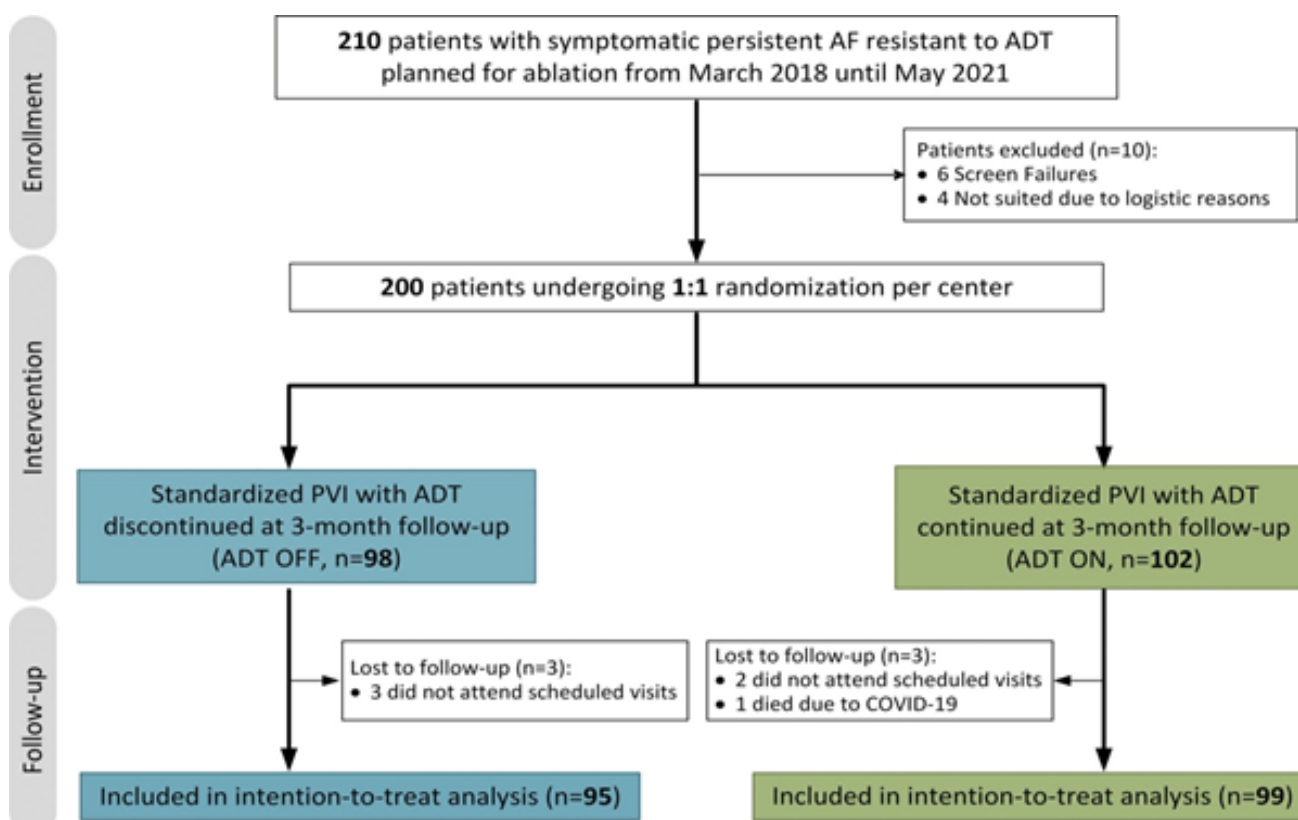


Figure 1 : organigramme de l'étude, ADT ;traitement anti-arythmique; AF, fibrillation atriale; and PVI, isolation veine pulmonaire.

Sur les 200 patients randomisés , 98 ont été affecté dans le groupe AAR OFF et 102 dans le groupe AAR ON , Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 370 jours après ablation par cathéter . tous présentaient une PersAF symptomatique avec un âge moyen de 65ans . un diamètre moyen de OG de 43 mm et un CHADS2VAsc médian de 2, 38 % ayant un score de 3 .

L'épisode le plus long de PersAF a duré 30 (10 à 90) jours et est survenu au cours de l'année précédant l'ablation par cathéter chez 87 % des patients.

Les caractéristiques cliniques et procédurales étaient similaires .

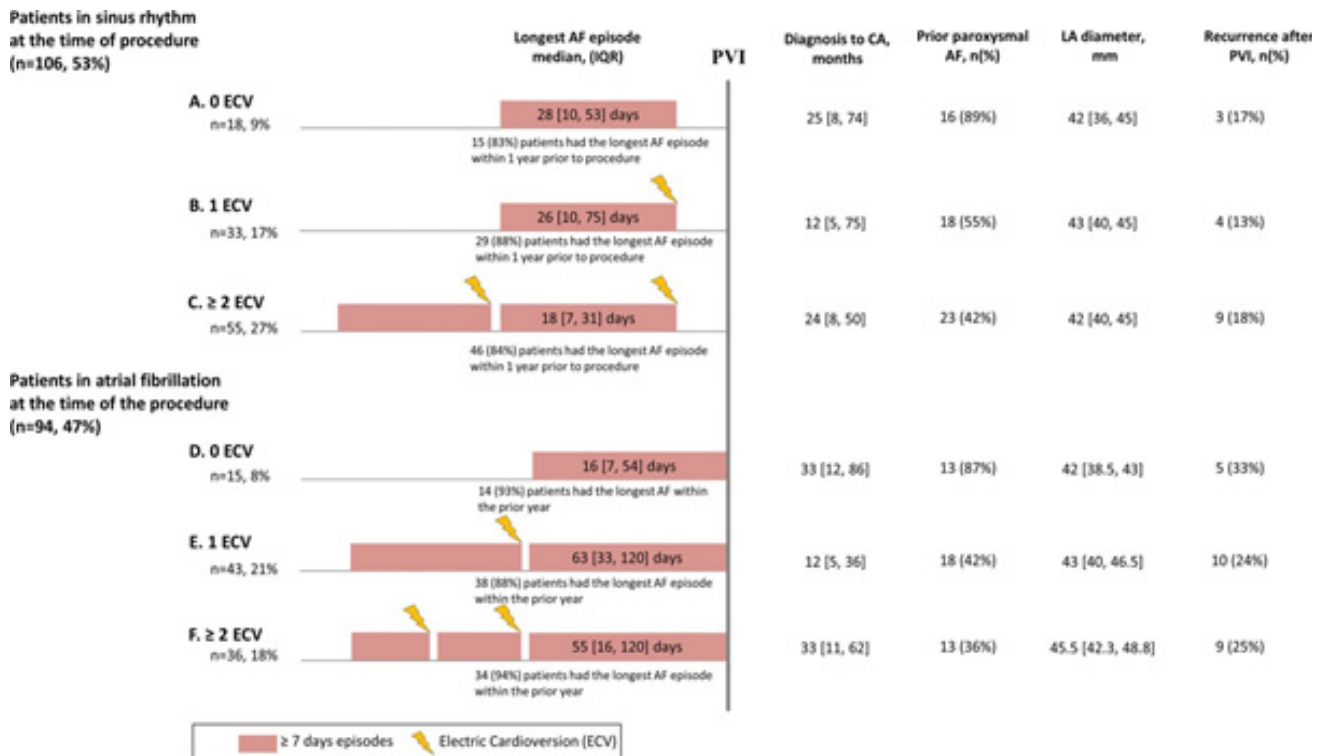
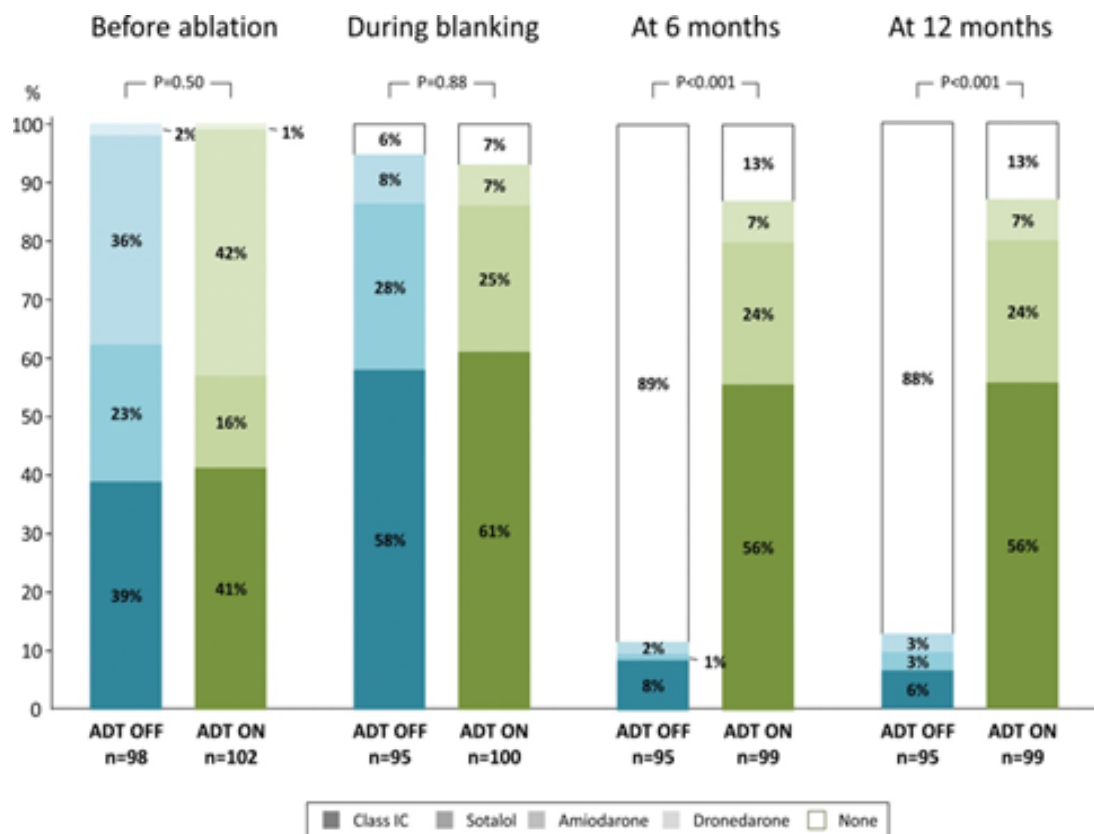


Figure 2. Sous-types de fibrillation auriculaire (FA) persistante selon le rythme au moment de l'ablation et le nombre de cardioversions antérieures. CA indique une ablation par cathéter ; ECV, cardioversion électrique ; IQR, intervalle interquartile ; LA, oreillette gauche ; et PVI, isolement des veines pulmonaires.

Traitement AAR lors de la randomisation et pendant le suivi

Le schéma thérapeutique AAR avant l'ablation de la FA, pendant la période de 3mois (blanking period) , 6 et 12 mois après l'ablation est illustré dans la Figure 3



Résultat primaire :

Au total, 194 patients ont effectué la dernière visite et étaient disponibles pour l'analyse du critère d'évaluation principal. La récurrence des tachyarythmies atriales était comparable dans les 2 groupes (20% dans le groupe AAR OFF versus 21.2% dans le groupe AAR ON)

Aucune différence statistiquement significative

n'a été observé dans les ablations répétées et les visites médicales imprévues liées à une arythmie, ni dans les scores des composantes physiques ou mentales, les scores de fréquence et gravité des symptômes, entre les 2 groupes. Une nette amélioration dans la qualité de vie après ablation par isolation des veines pulmonaires, a été observé dans les 2 groupes.

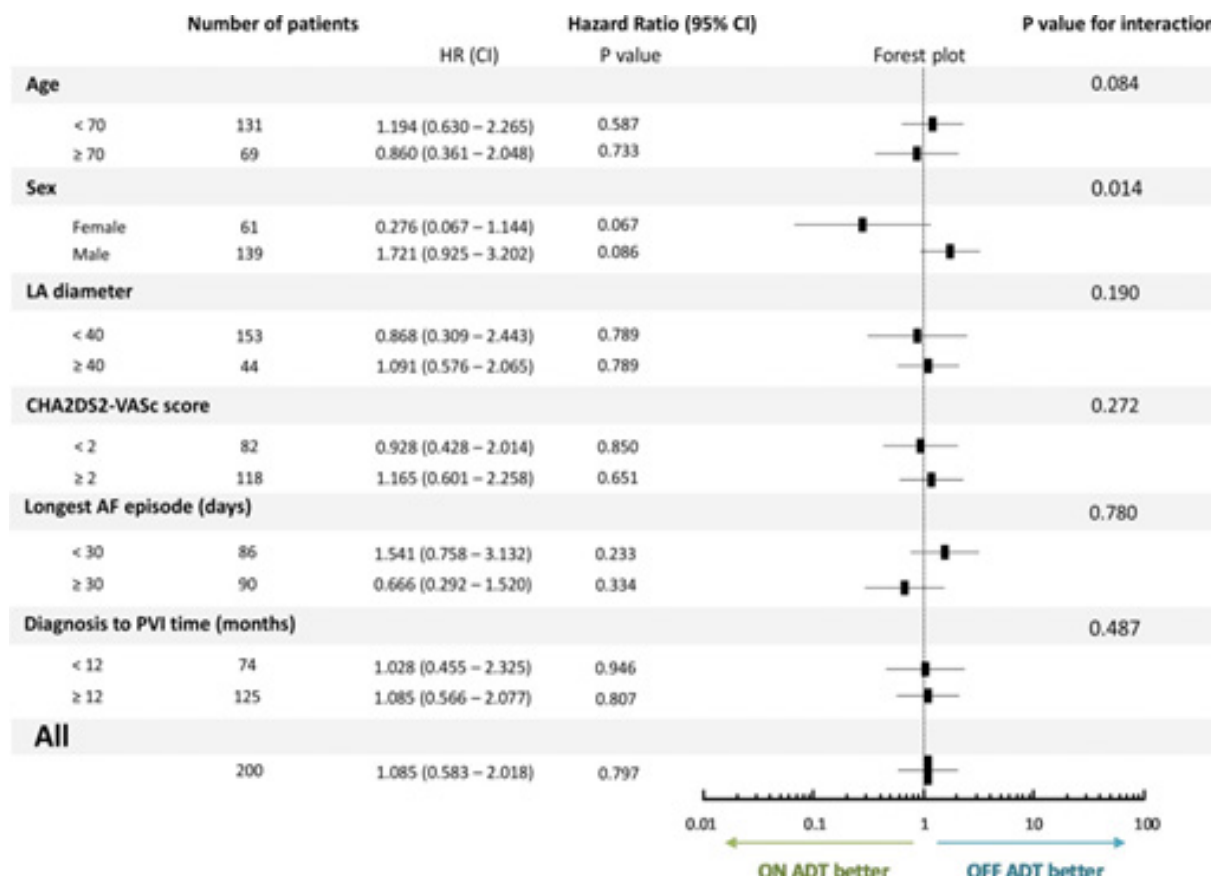


Figure 4. Graphique affichant l'analyse de sous-groupes du critère d'évaluation principal. ADT traitement médicamenteux antiarythmique ; FA, fibrillation auriculaire ; HR, rapport de risque ; LA, oreillette gauche ; et PVI, isolation des veines pulmonaires.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observé dans les ablations répétées et les visites médicales imprévues liées à une arythmie, ni dans les scores des composantes physiques ou mentales, les scores de fréquence et gravité des symptômes, entre les 2 groupes. Une nette amélioration dans la qualité de vie après ablation par isolation des veines pulmonaires, a été observé dans les 2 groupes.

Discussion :

Indépendamment du traitement antiarythmique, une isolation optimale des veines pulmonaires visant une isolation durable est associée à des taux élevés d'absence

de tachyarythmie atriale récurrente, une amélioration marquée de la qualité de vie et un faible nombre d'ablations répétées.

L'effet de la poursuite du trt AAR sur les résultats après l'AC au-delà de la période de 3 mois ; blanking period :

Dans la pratique clinique réelle, le traitement AAR est souvent poursuivi ou redémarré au-delà de la période de 3 mois après l'ablation par cathéter, par crainte de récurrence de la FA, ou de présence d'extrasystoles auriculaires.

Dans la cohorte actuelle de patients avec PersAF, aucun bénéfice à poursuivre le traitement AAR auparavant inefficace (agents de classe 1C et sotalol) après une AC au-delà de la période de

3 mois, n'a été observé.

Il a été confirmé que le traitement AAR est sûr et bien toléré lorsqu'il est correctement dosé, mais aucun impact sur l'absence d'ATA, la qualité de vie ou la probabilité d'une ablation répétée, n'a été démontré.

Plusieurs explications potentielles peuvent être avancées pour expliquer l'écart avec les études antérieures :

- La PersAF, contrairement à la FA paroxystique, peut représenter une arythmie principalement médiée par le substrat plutôt que déclenchée par un déclencheur, la rendant ainsi moins sensible à l'effet de suppression du déclencheur par l'AAR.

- La durabilité supérieure des ensembles de lésions utilisant des lésions contiguës atténue l'effet bénéfique décrit précédemment du traitement AAR sur la conduction résiduelle.

- L'effet de classe III du sotalol est réduit dans les oreillettes remodelées.

- il est possible qu'une partie du bénéfice décrit du traitement AAR dans des études antérieures soit attribuable à l'utilisation de l'amiodarone chez environ 20 % des patients.

- Enfin, la différence observée peut être due à une différence dans les plans d'étude. Dans la présente étude, les patients ont été randomisés avant l'intervention, tandis que dans POWDER AF1 seuls les patients exempts de Tachyarythmie atriale et prenant un traitement AAR pendant la période de 3 mois ont été randomisés.

Efficacité clinique de l'isolation des veines pulmonaires uniquement dans la FA persistante :

Il est tentant de supposer que le taux de réussite élevé observé dans la présente étude est dû à la probabilité accrue d'une isolation durable après une ablation guidée par CLOSE, comme démontré chez les patients atteints de FA paroxystique et de PersAF.

La prudence est cependant de mise lors de la comparaison de l'efficacité de l'ablation par cathéter chez les patients PersAF entre les essais. Malgré une définition similaire de la FA Pers (> 7 jours) et un diamètre OG similaire (43 mm), les participants à l'étude POWDER

AF2 ont probablement été référés au début de l'évolution de la maladie FA précoce (en raison de symptômes et conformément à EASTAFNET4). La FA précoce est en témoigne un délai relativement court entre le diagnostic et l'ablation, ainsi que la présence d'un rythme sinusal chez la moitié des patients au moment de la procédure. En comparaison, les patients de l'étude STAR AF2 étaient principalement en FA continue pendant > 6 mois avant l'intervention, 79 % des patients se présentant en FA le jour de l'intervention.

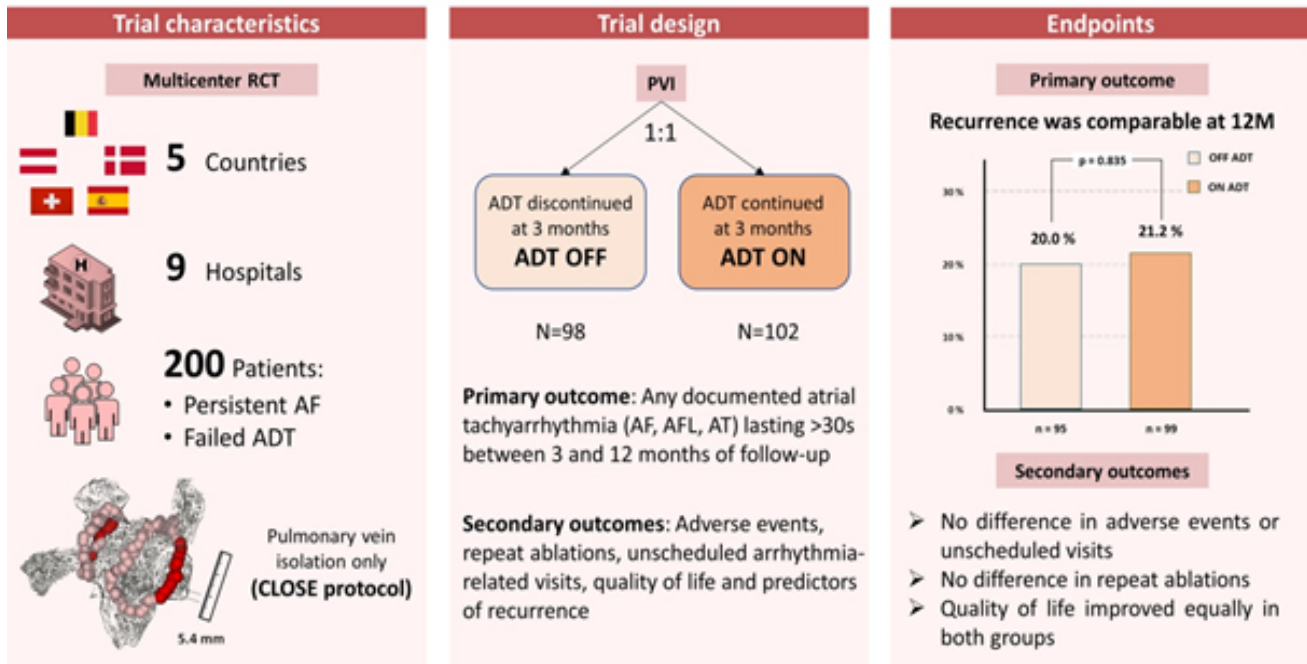
Implications cliniques:

Bien que le traitement AAR ait un effet bénéfique lorsqu'il est pris au début de la période de blanking, les résultats de POWDER AF2 ne soutiennent pas une stratégie de poursuite du traitement par AAR après l'ablation dans le cadre d'une PersAF précoce. Ils suggèrent également que répéter l'ablation plutôt que de redémarrer un trt AAR est une option plus valable pour obtenir un contrôle précoce du rythme. Il reste à voir comment le traitement par l'amiodarone peut affecter les résultats après une ablation par cathéter AC d'une FA persistante avec ou sans remodelage auriculaire.

Conclusions :

Chez les patients avec FA précoce persistante, il n'y a pas de bénéfice à la poursuite du traitement anti-arythmique au-delà de 3 mois après ablation par cathéter par la méthode d'isolation des veines pulmonaires. Les auteurs de l'étude suggèrent également qu'une ablation répétée, plutôt que ré-initier des médicaments anti-arythmiques, est une option plus valable pour obtenir un contrôle du rythme précoce.

No Effect of Continued Antiarrhythmic Drug Treatment (ADT) on Top of Optimised Pulmonary Vein Isolation in Patients with persistent Atrial Fibrillation: results from the POWDER-AF2 trial



Références :

Anthony Demolder, Louisa O'Neill, Milad El Haddad, Daniel Scherr, Johan Vijgen, Michael Wolf, Benjamin Berte, Felipe Bisbal, Arne Johannessen, Maximo Rivero-Ayerza, Tom De Potter, Benjamin De Becker, Jean-Benoît le Polain de Waroux, Sebastien Knecht, Rene Tavernier and Mattias Duytschaever
 Publication originale le 3 Nov 2023 *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2023;16



Dr AOUFFEN Khalil
Pr LAREDJ Nadia
CHU Oran

DAPA-MI : LES GLIFOZINES GAGNENT DU TERRAIN. LA DAPAGLIFLOZINE ENTRAINE UN BÉNÉFICE CARDIOMÉTABOLIQUE EN POSTIDM SANS INSUFFISANCE CARDIAQUE NI DIABÈTE

Introduction :

De nos jours, les inhibiteurs de SGLT2 font partie des prescriptions quotidiennes du cardiologue, car l'intérêt des inhibiteurs de SGLT2 ou de la gliflozine n'est plus à démontrer, grâce à plusieurs études qui ont prouvé le bénéfice de cette classe thérapeutique pour ralentir la progression et l'apparition d'évènements cardiovasculaires graves chez les patients diabétiques ou non, dans le cadre de l'insuffisance cardiaque (quelle que soit la FEVG) et dans la maladie rénale chronique. Dans le post-infarctus du myocarde par contre, il n'y avait pas à ce jour de données concernant l'effet des glifozines chez les patients non diabétiques et non insuffisants cardiaques. L'objectif de l'étude DAPA-MI était d'évaluer l'effet de la dapagliflozine sur les évènements cardiovasculaires, mais aussi métaboliques, dans cette population.

Présentation de l'étude :

Objectifs et méthode :

L'étude DAPA-MI est une étude multicentriques à partir d'une base de données de patients provenant de 39 centres en Suède (registre SWEDHEART) et 64 centres au Royaume-Uni (registre MINAF).

Les patients inclus devaient avoir :

Un antécédent d'infarctus du myocarde (avec ou sans sus-décalage du segment ST) dans les

10 jours précédant l'inclusion.

- Un trouble de la cinétique segmentaire (localisé ou global) systolique ventriculaire gauche ou la présence d'onde Q dans le territoire de l'infarctus.

- Un état hémodynamique stable.

Les patients exclus avaient :

- Un diabète de type 1 ou 2

- Une insuffisance cardiaque chronique connue symptomatique ayant nécessité une hospitalisation dans l'année et avec une FEVG connue $\leq 40\%$.

Les patients étaient randomisés en 1:1 entre :

- Prise en charge standard de l'infarctus et dapagliflozine 10 mg

- Prise en charge standard de l'infarctus et placebo

Le critère de jugement principal initial était un composite comprenant mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Mais un nombre d'évènements bien trop faible a été enregistré, du coup ce critère a été modifié ultérieurement pour un critère de jugement hiérarchique (analyse en win-ratio) composite comprenant (dans l'ordre) :

1. Décès toute cause puis cardiovasculaire
2. Hospitalisation pour insuffisance cardiaque
3. Infarctus du myocarde
4. Fibrillation atriale ou flutter
5. Diabète de type 2
6. Classe fonctionnelle NYHA à la dernière

visite

7. Diminution d'au moins 5 % de l'IMC à la dernière visite

Les critères de jugement secondaires comprenaient le délai entre la randomisation et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou mortalité cardiovasculaire

Sur 4 017 patients inclus dans cette étude 2 019 étaient dans le groupe dapagliflozine, et 1 998 dans le groupe placebo, avec une moyenne d'âge de 63 ans, une minorité de femme (20 %). La majorité (66,5 %) avait une FEVG comprise entre 30 et 49 % et un débit de filtration

glomérulaire moyen de 83 mL/min/1,73m². Une large majorité des patients étaient bien traités (≥ 9/10 patients) sous bêta-bloquants, IEC/ARA2 à l'inclusion Fig. 1.

La durée de suivi était de 11,6 mois en médiane, et un maximum de 29 mois de suivi.

Résultats :

L'analyse en win-ratio sur le critère de jugement principal a démontré une supériorité de la dapagliflozine : 1,34, IC 95 % [1,20-1,50], $p < 0,001$. Fig.2

Pris un à un, il n'y avait pas de différence significative concernant les critères suivants : mortalité cardiovasculaire relative à une insuffisance cardiaque ou un infarctus, MACE, mortalité toute cause, et hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

La dapagliflozine avait une sécurité d'utilisation satisfaisante.



Summary of key demographic and baseline characteristics		Dapa 10 mg (N=2019)	Placebo (N=1998)
Age, years	Mean	63.0	62.8
Sex, n (%)	Female	388 (19.2)	419 (21.0)
Country, n (%)	Sweden / United Kingdom	584 (28.9) / 1435 (71.1)	594 (29.7) / 1404 (70.3)
Body Mass Index (kg/m ²)	Mean	28.2	28.3
Baseline LVEF, n (%)	<30	130 (6.4)	137 (6.9)
	30-49	1363 (67.5)	1311 (65.6)
	≥50	416 (20.6)	432 (21.6)
Myocardial Infarction Index Event, n (%)	STEMI	1465 (72.6)	1428 (71.5)
eGFR (ml/min/1.73m ³)	Mean	83.5	83.4
Comorbidities, n (%)	Hypertension	766 (37.9)	716 (35.8)
	Prior myocardial infarction	178 (8.8)	189 (9.5)
	Prior stroke	46 (2.3)	50 (2.5)
Key medications, n (%)	Acetylsalicylic acid	1873 (92.8)	1854 (92.8)
	Thienopyridine/Ticagrelor	1857 (92.0)	1819 (91.0)
	ACE inhibitor/ARB	1868 (92.5)	1835 (91.8)
	Aldosterone receptor blocker	459 (22.7)	464 (23.2)
	Beta blockers	1805 (89.4)	1797 (89.9)
	Statins	1938 (96.0)	1897 (94.9)

Fig.1 Caractéristique de la population incluse dans DAPA-MI. (Source : présentation AHA 2023, S. James)

Conclusion :

L'étude DAPA-MI est la première étude qui vient démontrer le bénéfice des glifozines pour réduire les évènements cardiovasculaires, mais

aussi métaboliques chez les patients en post-infarctus non diabétiques et sans antécédent d'insuffisance cardiaque connu.

PRIMARY & KEY SECONDARY OUTCOMES

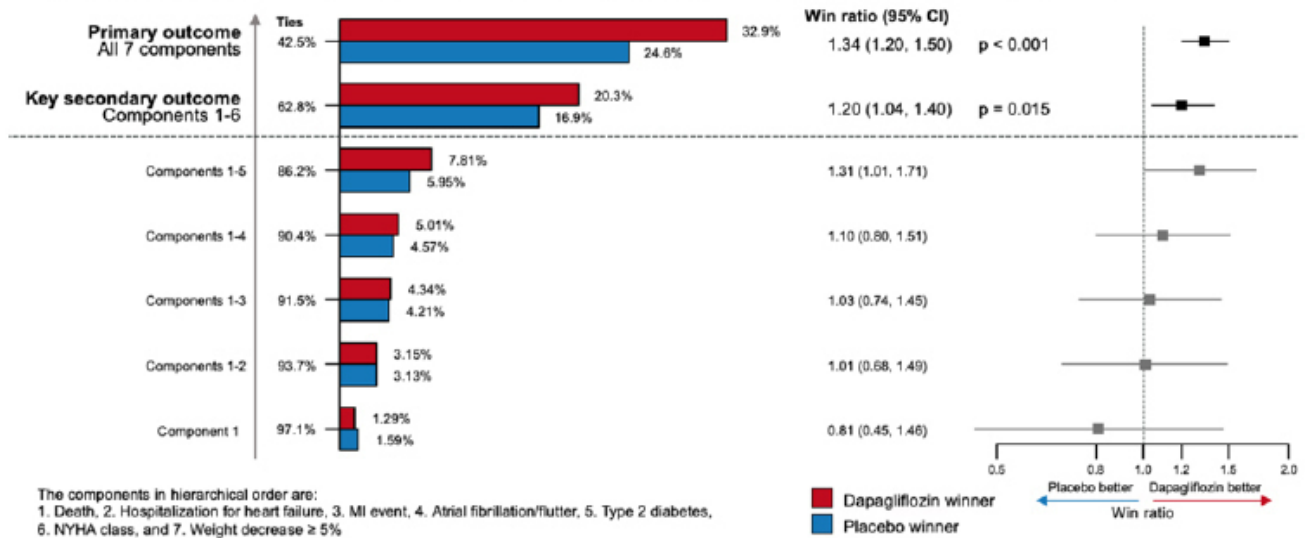


Fig. 2 Résultats sur les critères de jugement principal et secondaires (analyse en win-ratio). (Source : présentation AHA 2023, S. James)

Discussion :

Les résultats de l'étude n'étaient pas significatifs, si on s'intéresse aux critères durs de mortalité cardiovasculaire relative à une insuffisance cardiaque ou un infarctus, MACE, mortalité toute cause, et hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Il serait intéressant aussi de voir si d'autres glifozines auront les mêmes résultats dans d'autres études.

Référence

Dapagliflozin in Myocardial Infarction without Diabetes or Heart Failure - James S, et al, for DAPA-MI investigators. *N Engl J Med* November 11, 2023 ; DOI: 10.1056/EVIDoa2300286