

## **Edito: A propos de la prévention et du traitement des maladies cardiovasculaires**

A. J. Scheen

*Chef du service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques et unité de pharmacologie clinique CHU Sart Tilman, Liège, Belgique*

Des progrès considérables ont été observés au cours des deux dernières décennies en termes de prévention des maladies coronariennes et, dans une moindre mesure, cérébro-vasculaires. Ces avancées résultent, d'une part, d'une prise en charge de plus en plus énergique des facteurs de risque modifiables, d'autre part, de l'apport d'approches interventionnelles de plus en plus performantes.

D'une façon générale, il est d'autant plus facile de mettre en évidence les effets préventifs d'une intervention thérapeutique ciblée que celle-ci est administrée à des sujets à haut risque, sans protection appropriée par ailleurs. A contrario, démontrer l'efficacité d'une intervention pharmacologique, quelle qu'elle soit, en termes de réduction des accidents cardiovasculaires chez des sujets bénéficiant déjà d'une bonne couverture médicamenteuse avisée préventive représente de plus en plus un véritable challenge. En effet, compte tenu d'un nombre réduit d'événements, l'obtention d'une puissance statistique suffisante pour démontrer un effet protecteur impose d'augmenter tant le nombre de sujets que la durée de suivi, et donc la difficulté et le coût des études. Relever ce défi sera d'autant plus critique pour l'industrie pharmaceutique que les diverses commissions exigeront la preuve d'une réduction des événements cliniques de plus en plus précocement dans le plan de développement d'une nouvelle molécule et, à terme, que cette démonstration pourrait conditionner l'autorisation de sa mise sur le marché ou, à tout le moins, son remboursement.

En effet, les aléas rencontrés récemment par quelques nouveaux médicaments censés apporter une protection cardiovasculaire de par leur action spécifique sur un (ou plusieurs) facteur(s) de risque reconnu(s), mais in fine s'avérant plutôt exercer un effet délétère, ont fortement sensibilisé les agences des médicaments. Le torcétrapib, un inhibiteur de la CEPT («Cholesterol Ester Transferase») augmentant remarquablement le taux de cholestérol HDL, a vu son développement arrêté peu avant sa commercialisation suite à la démonstration d'une augmentation paradoxale des événements cardiovasculaires. Il en fut de même pour le muraglitazar, un agoniste mixte PPAR $\gamma$ -PPAR $\alpha$  améliorant la sensibilité à l'insuline, la tolérance au glucose et le profil lipidique et ce, malgré tous ces effets métaboliques potentiellement favorables, aussi pour un accroissement du risque cardiovasculaire tout à fait inattendu. Enfin, la controverse vient d'être réactivée suite à la publication intrigante d'une méta-analyse (controversée par ailleurs) jetant le doute sur la sécurité coronarienne de la rosiglitazone, un agoniste PPAR $\gamma$  largement prescrit pour le traitement du diabète de type 2. Cette observation est d'autant plus troublante que la rosiglitazone était censée exercer une protection cardiovasculaire dans cette population, effet qui devait être confirmé par l'étude en cours RECORD. Les résultats intermédiaires (3,5 années de suivi) de cet essai prospectif, récemment rendus publics en réponse aux interrogations soulevées par la méta-analyse susmentionnée, sont plutôt rassurants et la fin du suivi de six années est attendue avec intérêt. L'émergence de nouveaux facteurs de risque, plus particulièrement en relation avec la progression de l'obésité (avec, comme conséquences, le syndrome métabolique et le diabète de type 2), fait craindre une prochaine stagnation, voire régression, de l'espérance de vie selon les dernières projections américaines. Il conviendra donc à l'avenir de cibler également ces nouveaux facteurs de risque cardio-métabolique. A cet égard, un médicament comme le rimonabant, un antagoniste sélectif des récepteurs CB1 aux endocannabinoïdes, apparaît prometteur au vu de son impact favorable sur plusieurs facteurs de risque directement en rapport avec l'adiposité viscérale. Le vaste essai clinique de prévention cardiovasculaire actuellement en cours, CRESCENDO, devra relever le défi déjà évoqué, à savoir démontrer une protection du rimonabant chez des sujets à risque cardiovasculaire bénéficiant déjà, pour la plupart, d'autres stratégies préventives efficaces. L'intérêt est d'autant plus important après les doutes émis à propos de certaines autres approches innovantes de prévention cardiovasculaire, comme nous venons de le discuter, ayant conduit aux réserves récentes de la Food and Drug Administration (FDA). Enfin, les techniques de revascularisation sont également dans la tourmente, en particulier l'angioplastie coronaire (sans parler de la polémique concernant les angioplasties carotidiennes). En effet, après les grands espoirs placés dans les endoprothèses actives (stents enrobés de substance antiproliférative pour réduire le risque de resténose précoce), il est apparu que ce type de stent pouvait être associé avec un risque accru de thrombose brutale, potentiellement mortelle. Ce type d'accident inopiné survient à distance de la mise en place de l'endoprothèse, notamment dans les suites d'un arrêt du traitement antiagrégant plaquettaire. Ces stents actifs doivent donc être réservés à des situations angiographiques bien particulières ou à des personnes diabétiques, connues pour leur haut risque de resténose précoce, tant qu'une solution n'aura pas été trouvée pour remédier au problème de la thrombose tardive. Enfin, chez les patients présentant une coronaropathie stable, le recours même à une angioplastie vient d'être

remis en question suite à la publication de l'étude COURAGE. En effet, chez des patients coronariens stables, cet essai contrôlé ne démontre pas d'avantage particulier de l'angioplastie coronaire en termes de morbi-mortalité par rapport à la simple surveillance médicale, pour autant que les patients bénéficient d'un traitement médicamenteux polyvalent et intensif, un peu de type «polypill». L'efficacité d'une stratégie optimisée, faisant appel à la fois à l'hygiène de vie et aux approches pharmacologiques validées par la médecine factuelle, ne fait plus de doute en prévention cardiovasculaire. Les nouvelles molécules et/ou techniques doivent se frayer un cheminement difficile en prouvant à la fois leur efficacité et leur sécurité aux autorités de santé et au corps médical.