

Numéro 828 du 29 septembre 2016

Taux de LDL-C et risque cardiaque en prévention secondaire

Mots clés : hypercholestérolémie ; risque cardiovasculaire ; prévention secondaire [hypercholesterolemia ; cardiovascular risk ; secondary prevention].

Cette étude observationnelle israélienne a évalué la relation entre le taux de LDL-C obtenu avec un traitement par statine et la survenue d'un événement cardio-vasculaire chez des patients avec une maladie cardiaque ischémique préexistante.

L'étude s'est déroulée de 2009 à 2013. Les patients étaient âgés de 30 à 84 ans, traités par statines. Les critères d'exclusion étaient un cancer évolutif, une glycémie à jeun supérieure ou égale à 300 mg/dL, une TSH supérieure à 6 mIU/ml ou inférieure à 0,4 mIU/ml, un LDL-C supérieur à 130 mg/dL, des triglycérides supérieurs ou égaux à 600 mg/dL.

Les taux de LDL-C ont été définis comme bas si inférieurs à 70 mg/dL, moyens si compris entre 70,1 et 100 mg/dL et élevés entre 100 et 130 mg/dL.

Le critère de jugement était la survenue d'un événement cardiaque majeur : infarctus du myocarde, angor instable, accident vasculaire cérébral, pontage, mortalité toute cause.

La première analyse a concerné 31619 patients (âge moyen 67,3 ans ± 9,8 – 27 % de femmes) dont l'adhésion au traitement a été estimée à 80%, adhésion définie par la réalisation d'au moins 80% des prescriptions. Parmi eux 29 % avaient un taux bas de LDL-C, 53% un taux moyen, 18% un taux élevé. Après un suivi moyen de 1,6 année, 9035 patients ont eu un événement défavorable (6,7‰ personnes par an).

L'incidence ajustée n'était pas différente entre les groupes LDL-C bas et moyen (Rapport de hasard : 1,02 ; IC à 95% : 0,97-1,07 ; p=0,54).

L'incidence était plus importante dans le groupe LDL-C haut que dans le groupe LDL-C moyen (Rapport de hasard : 0,89 ; 0,84-0,94 ; p<0,001).

Une seconde analyse a concerné 54884 patients dont l'adhésion au traitement a été estimée au moins à 50%. Le rapport de hasard ajusté était de 1,06 (1,02-1,10 ; p=0,001) dans le groupe LDL-C bas vs groupe LDL-C moyen et de 0,87 (0,84-0,91 ; p=0,001) dans le groupe LDL-C moyen vs groupe LDL-C haut.

Pour la pratique.

Dans cette étude, les patients coronariens traités par statines avec un taux de LDL-C entre 70 et 100 mg/dL ont un risque de complication cardiaque plus bas que ceux avec un LDL-C entre 100 et 130 mg/dL. Un LDL-C plus bas n'amène pas de bénéfice supplémentaire.

Avant la commercialisation de nouveaux hypocholestérolémiantes qui nous promettent des taux de LDL-C très bas, cette étude nous indique que moins n'est pas toujours mieux !

1. Leibowitz M, Karpati T, Cohen-Stavi CJ, et al. Association between achieved low-density lipoprotein levels and major adverse cardiac events in patients with stable ischemic heart disease taking statin treatment. JAMA Intern Med. 2016;176(8):1105-13.

Escitalopram chez le patient insuffisant cardiaque déprimé : inutile.

Mots clés : défaillance cardiaque ; antidépresseurs [heart failure ; antidepressive agents].

Cette étude allemande randomisée en double aveugle avait pour objectif de savoir si la prescription d'escitalopram (10-20 mg) pendant 24 mois améliorait la mortalité, la morbidité, les troubles de l'humeur chez les patients insuffisants cardiaques déprimés.

Les patients avaient une insuffisance cardiaque stade II à IV suivant la classification de la NYHA et une fraction d'éjection ventriculaire <45%. Le dépistage de la dépression était effectué par un questionnaire (PHQ-9) puis le trouble dépressif était diagnostiqué par un entretien structuré basé sur le DSM IV.

Le critère de jugement principal était la survenue d'un décès quelle qu'en soit la cause ou d'une hospitalisation, hors hospitalisation prévue pour un motif non cardiologique.

Le critère de jugement secondaire portait sur la sécurité du traitement et la sévérité de la dépression évaluée grâce au Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (10 items, score allant de 0 à 60 ; plus le score est élevé plus la dépression est sévère).

Au total 372 patients (âge moyen 62 ans, 24% de femmes) ont été randomisés entre 2009 et 2014, date à laquelle le comité de pilotage a interrompu l'étude jugeant sa poursuite inutile.

Au terme d'un suivi moyen de 18,4 mois pour le groupe escitalopram (n=185) et de 18,7 mois pour le groupe placebo (n=187), il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes pour le critère principal : 116 événements sont survenus dans le groupe (63%) escitalopram et 119 dans le groupe placebo (64%), Rapport de hasard : 0,99 (0,76-1,27; p = 0,92). Pour la mortalité, rapport de hasard : 1,40 (0,69 - 2,82) ; p = 0,35.

Au terme de 12 semaines, il n'a pas été noté de différence pour l'intensité du trouble de l'humeur. Dans le groupe escitalopram, le score MADRS était de 20,2 à l'inclusion et de 11,2 après 12 semaines. Pour le groupe placebo il était de 21,4 à l'inclusion et de 12,5 après 12 semaines ; différence = -0,9 (-2,6- 0,7; p = 0,26).

Il n'a pas été noté de différence pour les effets indésirables entre les deux groupes si ce n'est un plus grand nombre d'hospitalisations pour des aggravations du trouble dépressif dans le groupe placebo : 16 vs 7 ; analyse ajustée impossible du fait du peu de nombre de cas.

Pour la pratique.

Ces résultats vont contre la prescription d'escitalopram chez l'insuffisant cardiaque déprimé. Une étude évaluant la sertaline vs placebo sur ces mêmes critères allait dans le même sens.

1. Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, et al. Effect of escitalopram on all-cause mortality and hospitalization in patients with heart failure and depression: The mood-hf randomized clinical trial. JAMA. 2016;315(24):2683-93.

Anticoagulants oraux directs et insuffisance rénale

Mots clés : *anticoagulants ; insuffisance rénale [anticoagulants ; renal insufficiency]*

Cette revue systématique et méta-analyse avait pour objectif d'évaluer le risque de saignements majeurs¹ et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) hémorragiques avec les anticoagulants oraux directs (AOD) par rapport à celui des antivitamines K (AVK) chez les patients ayant une clairance estimée de la créatinine (ClCr) <50ml/mn et une ClCr comprise entre 50 et 80 ml/mn.

L'analyse a porté sur 9 essais qui incluaient 94879 patients, 40230 avec une fonction rénale normale, 40681 avec une ClCr comprise entre 50 et 80 ml/mn et 13996 avec une ClCr <50ml/mn. Une ClCr <30ml/mn était un critère d'exclusion lors des essais pour le rivaroxaban, l'edoxaban, et le dabigatran et une ClCr <25ml/mn pour l'apixaban.

Les AOD ont été associés à un risque diminué de saignement majeur chez les patients ayant une ClCr comprise entre 50 et 80 ml/mn (Rapport de risque : 0,87 ; 0,81-0,93). Pour une ClCr <50ml/m, la différence de risque n'est pas significative (Rapport de risque : 0,83 ; 0,68-1,02).

L'hétérogénéité des études incluses dans la méta-analyse était significative.

Pour la pratique.

Les AOD sont associés à un risque hémorragique global moindre par rapport aux AVK pour une ClCr comprise entre 50 et 80 ml/m. Pour une ClCr <50ml/m, ils diminuent le risque d'AVC hémorragique, mais seul l'apixaban semble diminuer le risque de saignement majeur ce qui reste à confirmer par des essais de comparaison directs.

¹ Pour trouver la définition des saignements majeurs <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2009.03678.x/full>

Les comparaisons indirectes montrent que l'apixaban était associé à un moindre risque comparé aux autres AOD chez les patients avec une ClCr <50ml/mn.

Les AOD ont été associés à une diminution significative d'AVC hémorragique comparés aux AVK avec une homogénéité des études.

Pour une ClCr comprise entre 50 et 80 ml/mn, rapport de risque : 0,43 (0,33-0,56).
Pour une ClCr <50ml/m, rapport de risque : 0,42 (0,30-0,61).

1. Raccach BH, Perlman A, Danenberg HD, Pollak A, Muszkat M, Matok I. Major Bleeding and Hemorrhagic Stroke With Direct Oral Anticoagulants in Patients With Renal Failure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. Chest. 2016;149(6):1516-24.

Sexe sans préservatif chez les couples sérodiscordants : une étude rassurante

Mots clés : rapport sexuel non protégé ; préservatifs ; VIH [unprotected sex ; condoms ; HIV].

Cette étude prospective, observationnelle incluait 1166 couples sérodifférents. Le partenaire infecté bénéficiait d'un traitement antirétroviral (ART) avec une charge virale <200 copies/ml. Les couples déclaraient avoir des rapports sexuels sans préservatifs.

Parmi ces 1166 couples, 888 (âge moyen : 42 ans ; 548 couples hétérosexuels et 330 couples d'hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes [MSM]) ont fourni 1238 couples/années de suivi (suivi moyen 1,3 an). Lors de l'inclusion, les couples déclaraient avoir des rapports sexuels sans préservatifs depuis une durée moyenne de 2 ans. Des rapports non protégés avec d'autres partenaires ont été déclarés par 108 MSM séronégatifs (33%) et 21 hétérosexuels (4%). Les cliniciens impliqués dans l'étude recommandaient l'usage du préservatif lors de chaque entretien. Au cours du suivi, les couples ont déclaré une moyenne de 37 rapports non protégés par an soit un nombre approximatif de 22000 rapports sans préservatif pour les MSM et de 36000 pour les hétérosexuels. Même si 11 partenaires HIV négatifs devinrent positifs (10 MSM, 1 hétérosexuel, 8 ont déclaré des rapports sans préservatifs avec d'autres partenaires), l'analyse phylogénétique n'a pas retrouvé de lien avec le virus du séropositif du couple éligible de l'étude.

Le pourcentage de contamination parmi les couples a donc été de 0% avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% à 0,30/100 années-couples de suivi. Pour les rapports anaux, cette borne a été de 0,71/100 années couples.

Pour la pratique

Un suivi prolongé serait nécessaire pour fournir une estimation plus précise du risque. Cette étude nous permet de donner à nos patients des données objectives (efficacité des ART et des préservatifs) pour faire tendre le risque de contamination vers zéro pour les couples sérodiscordants.

1. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual activity without condoms and risk of hiv transmission in serodifferent couples when the hiv-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. JAMA. 2016;316(2):171-81.

AVC ischémique, AIT : vite, une aspirine !

Mots clés : accident vasculaire cérébral ; accident ischémique transitoire ; aspirine [stroke ; ischemic attack, transient ; aspirin].

Les auteurs ont rassemblé les données individuelles de tous les patients inclus dans des essais randomisés de l'aspirine vs placebo en prévention secondaire après AIT ou AVC ischémique. Ils ont étudié les effets de l'aspirine sur le risque et la sévérité d'une récurrence d'AVC au cours du temps, moins de 6 semaines, de 6 à 12 semaines, plus de 12 semaines après la randomisation.

Les données concernaient 15778 personnes issues de 12 essais aspirine vs placebo. L'aspirine a réduit le risque de récurrence d'AVC ischémique à 6 semaines d'environ 60% (84 AVC dans le groupe aspirine [n=8452], 175 AVC dans le groupe placebo [n=7326] ; rapport de hasard [RH] 0,42 ; 0,32 - 0,55 ; p<0,0001) et le risque d'AVC mortel ou invalidant d'environ 70% (36 dans le groupe aspirine [n=8452], 110 dans le groupe placebo [n=7326] (RH 0,29 ; 0,20-0,42 ; p<0,0001).

Le bénéfice le plus important est noté pour les patients qui présentaient un AIT ou un AVC minime. Pour ceux-ci, au cours des deux premières semaines, il y a eu 2 AVC mortels ou invalidants dans le groupe aspirine [n=6691] et 23 dans le groupe placebo [n=5726] (RH 0,07 ; 0,02 - 0,31 ; p<0,0004). Au cours des six premières semaines, il y a eu 14 AVC mortels ou invalidants dans le groupe aspirine

[n=6691] et 60 dans le groupe placebo [n=5726] (RH 0,19 ; 0,11-0,34 ; p<0,0001). Les effets sont indépendants de la dose, des caractéristiques des patients, de l'étiologie de l'AVC ou de l'AIT.

La réduction du risque à 14 jours est plus manifeste pour les patients qui ont les déficits les moins sévères et est la plus importante au cours des 2^{ème} et 3^{ème} jours après le début du traitement. Le bénéfice de l'aspirine disparaît après 12 semaines. L'ajout de dipyridamole n'a pas d'effet sur le risque de récurrence ou sur sa sévérité au cours des 12 premières semaines, mais a réduit le risque par la suite (RH 0,76 ; 0,63-0,92 ; p<0,005) particulièrement pour les AVC mortels ou invalidants (RH 0,64 ; 0,49 - 0,84 ; p<0,001). Le risque hémorragique n'est pas augmenté par la prise de faibles doses d'aspirine (<100 mg), il existe une tendance à l'augmentation du risque pour les doses importantes (≥300mg). Il y a eu un seul saignement fatal extracrânien en 12 semaines lors de ces essais.

Pour la pratique

Cette étude confirme l'intérêt majeur de la prise précoce d'aspirine après un AIT ou un AVC ischémique. Le rapport bénéfice-risque pourrait justifier une action d'éducation à la santé pour inciter à une auto-administration d'aspirine en cas de suspicion d'AIT, le risque de récurrence étant très élevé au cours des premiers jours qui suivent l'épisode initial.

1. Rothwell PM, Algra A, Chen Z, Diener H-C, Norrving B, Mehta Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. The Lancet. 2016;388(10042):365-75.

Bétahistine et vertiges : peut être un peu mieux qu'un placebo.

Mots clés : *bétahistine; vertige [betahistine ; vertigo].*

Cette revue a inclus 17 études pour un total de 1052 participants, 12 études ont été publiées, 5 ne l'ont pas été. 16 ont comparé la bétahistine à un placebo (953 participants). Les études ont duré au plus 3 mois. Tous les essais sauf un ont eu un soutien de l'industrie avec risque de biais important

La méta-analyse quantitative a inclus 11 études (n=660). Le critère de jugement principal était l'amélioration globale du vertige évaluée par le patient. Le rapport de risque (RR) est en faveur de la bétahistine (RR : 1,30 ; 1,05 - 1,60). Si nous traitons 100 patients vertigineux avec la bétahistine, 60 seront améliorés, c'est 14 de plus qu'avec un placebo. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence, car l'hétérogénéité des études est importante.

Les effets indésirables (12 études, n=819) ne sont pas statistiquement différents entre le groupe bétahistine (15,2%) et le groupe placebo (15,7%) (RR : 1,03 ; 0,76 - 1,40). La proportion de troubles gastro-intestinaux et de céphalées est la même dans les 2 groupes. Il y a eu 2 cas de détresse respiratoire et d'asthme et 1 cas de myélodysplasie dans le groupe bétahistine. Cette revue n'a pas identifié de sous-groupes qui pourraient bénéficier en particulier de la bétahistine.

Pour les doses de 48 mg ou plus de bétahistine, il n'y a pas de différence significative avec le placebo (RR : 1,16 ; 0,92-1,48), mais ce résultat est peut-être dû à un artefact statistique.

Pour la pratique

Au total, toutes les études sont d'un niveau de preuve faible. Le bénéfice d'un traitement par la bétahistine est faible par rapport au placebo, les essais analysés ne permettent pas d'en estimer son ampleur. Les effets secondaires ne paraissent pas significatifs par rapport au placebo.

1. Murdin L, Hussain K, Schilder AG. Betahistine for symptoms of vertigo. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 6. Art. No.: CD010696. DOI: 10.1002/14651858.CD010696.pub2

Bibliomed est une revue d'analyse critique de la SFDRMG et du Centre de Documentation de l'UNAFORMEC, dédiée médecine générale, disponible uniquement sur abonnement. La diffusion se fait par courrier électronique.

Pour en savoir plus :

<http://www.mbpu-unaformec.net/unaformec/index.php?page=bibliomed>

