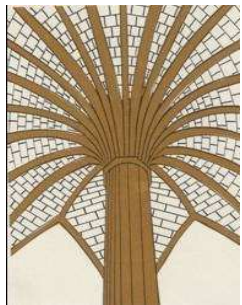


Les nouveaux produits cardiovasculaires mis sur le marché

Professeur Atul PATHAK

UF de Pharmacologie Cardiovasculaire et Autonome

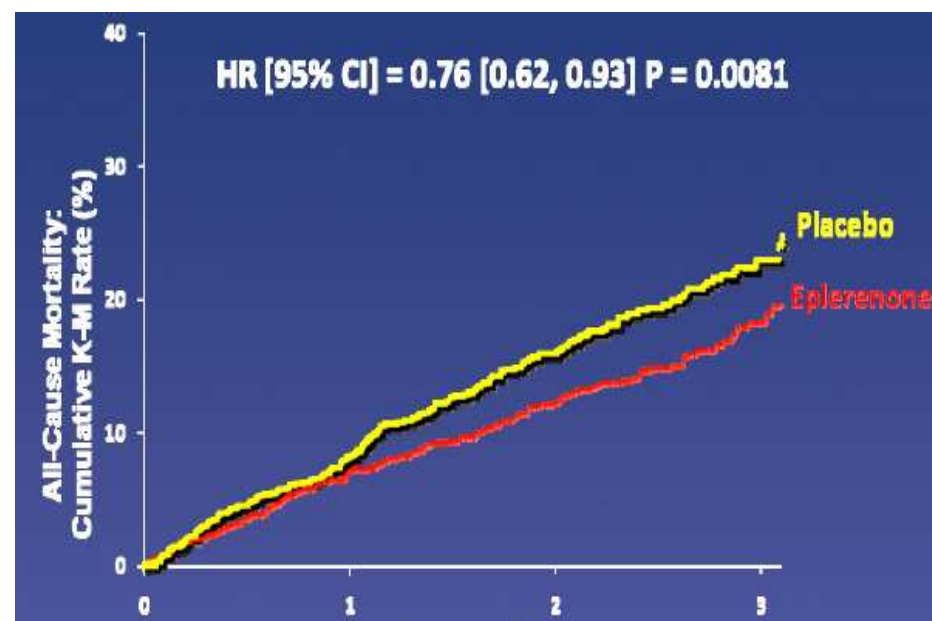
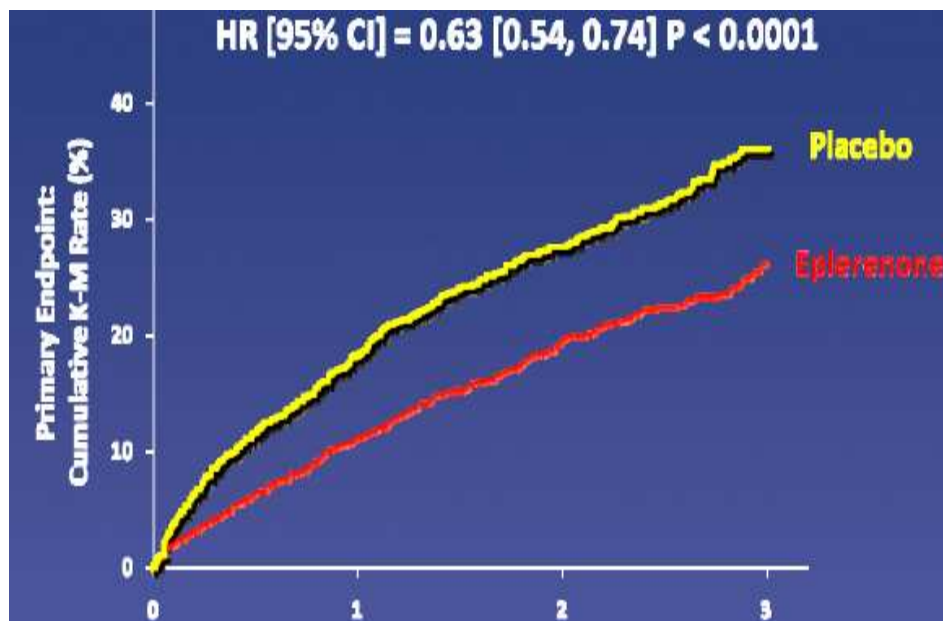


En complément

- De la lecture du BIP
- Des ASMR
- De la publication de certains résultats sans demande d'ASMR

Dans l'insuffisance cardiaque

- Eplérenone (essai EMPHASIS)
- Cousin de la spironolactone
- Antagoniste des récepteurs au minéralocorticoïde
- 2584 patients
- Insuffisance cardiaque classe II de la NYHA
- Objectif eplerenone 25 à 50 mg/j en plus du traitement par IEC et BB

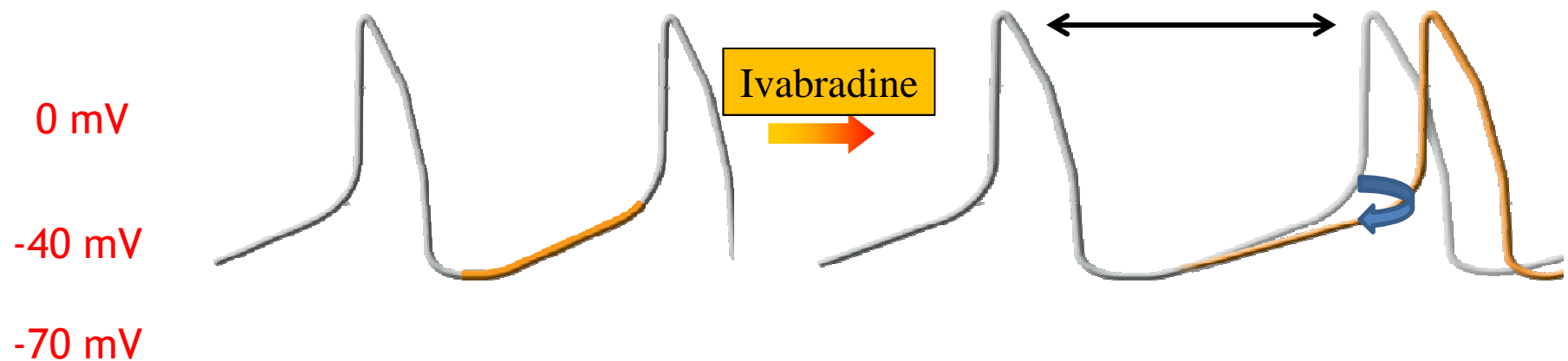


**Patients with an adverse event
— no. (%)**

Outcome	Eplerenone (N=1360)	Placebo (N=1373)	P Value
All	979 (72)	1007 (73.6)	0.37
Hyperkalemia – n (%)	109 (8)	50 (3.7)	<0.001
Hypokalemia – n (%)	16 (1.2)	30 (2.2)	0.05
Renal failure – n (%)	39 (2.9)	42 (3.1)	0.82
Hypotension – n (%)	46 (3.4)	37 (2.7)	0.32
Gynecomastia and other breast disorders – n (%)	10 (0.7)	14 (1.0)	0.54

Dans l'insuffisance cardiaque

- Ivabradine (PROCORALAN[®])
- Mécanisme d'action



Réduction de la pente de dépolarisation diastolique

Dans l'insuffisance cardiaque

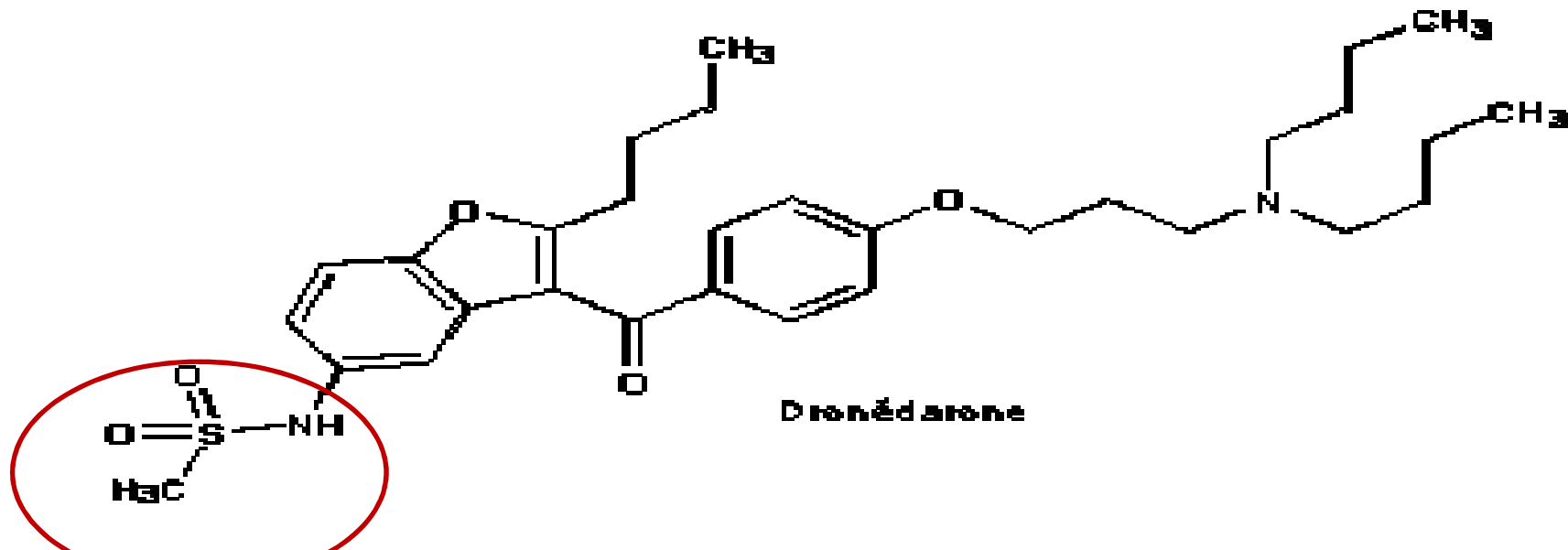
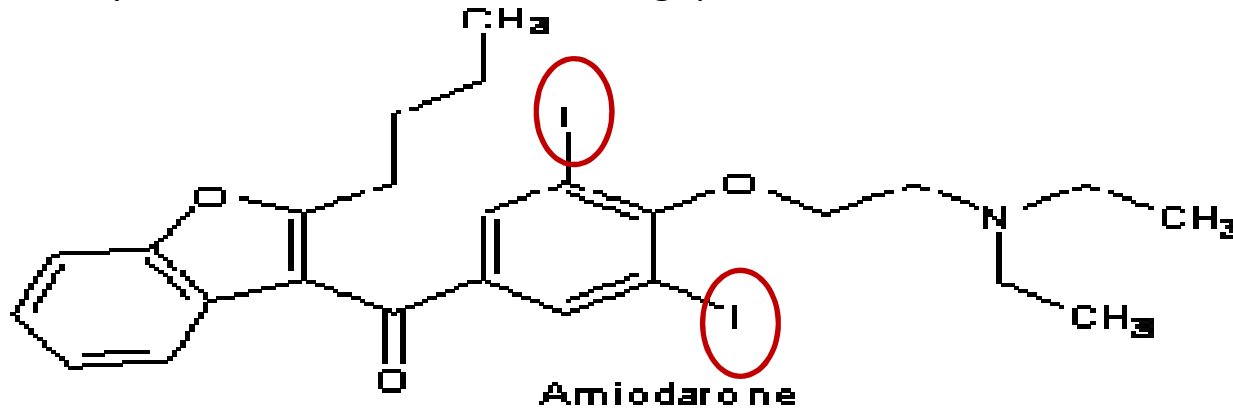
- Ivabradine (PROCORALAN) :
 - Etude SHIfT
 - 44 % moins de la moitié de la dose cible de BB
 - Mortalité totale: aucun effet
 - Mortalité cardiovasculaire: aucun effet
 - Mortalité liée à l'insuffisance cardiaque ?
 - Diminue quand le traitement par beta bloquant est à moins de 50% de la dose cible
 - Comment ? Pourquoi ?
 - Etude BEAUTIfUL..négative
 - Effets indésirables: bradycardie, effets visuels.

En pratique

- Optimiser la dose du BB
- Le bon BB (bisoprolol, carvedilol, metoprolol)
- Avec un IEC
- L'ivabradine aucun intérêt, c'est une alternative possible:
 - Amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) chez les patients ayant un **angor stable chronique** avec une **contre-indication ou une intolérance aux bêta-bloquants** et ayant **une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 45%) asymptomatique contre indiquant l'emploi des inhibiteurs calciques bradycardisants** »
 - Pas d'ASMR dans l'insuffisance cardiaque à ce jour
- Si une trithérapie est nécessaire:
 - *Candesartan (stade II à III de la NYHA)*
 - *Eplerenone (stade II à III de la NYHA)*
 - *Spironolactone (stade III-IV de la NYHA)*
 - **ATTENTION AU RISQUE D'HYPERKALIEMIE**

Troubles du rythme

- **Dronédarone** MULTAQ® = **Cousin de amiodarone**
 - Inhibiteur multicanaux, surtout des courants K⁺
 - Sans iode
 - Groupe méthylsulfamide: moins d'EI neurologiques



Les essais cliniques : décevants

- Contre amiodarone, moins efficace dans toutes les situations.
 - Contre placebo,
 - Efficacité anti arythmique dans la prévention des récidives de FA
 - Dans l'insuffisance cardiaque:
 - SURMORTALITE au cours de insuffisances cardiaques sévères
- ANDROMEDA (627 patients) Dronedarone vs Placebo
- ➔ Surmortalité dans le groupe dronedarone (25 décès vs 12 décès)

Depuis 2005, remise en cause des AMM européenne et américaine
➔ RAJOUT D'ESSAIS CLINIQUES

AMM EUROPEENNE (novembre 2009) AMERICAINE (juillet 2009)

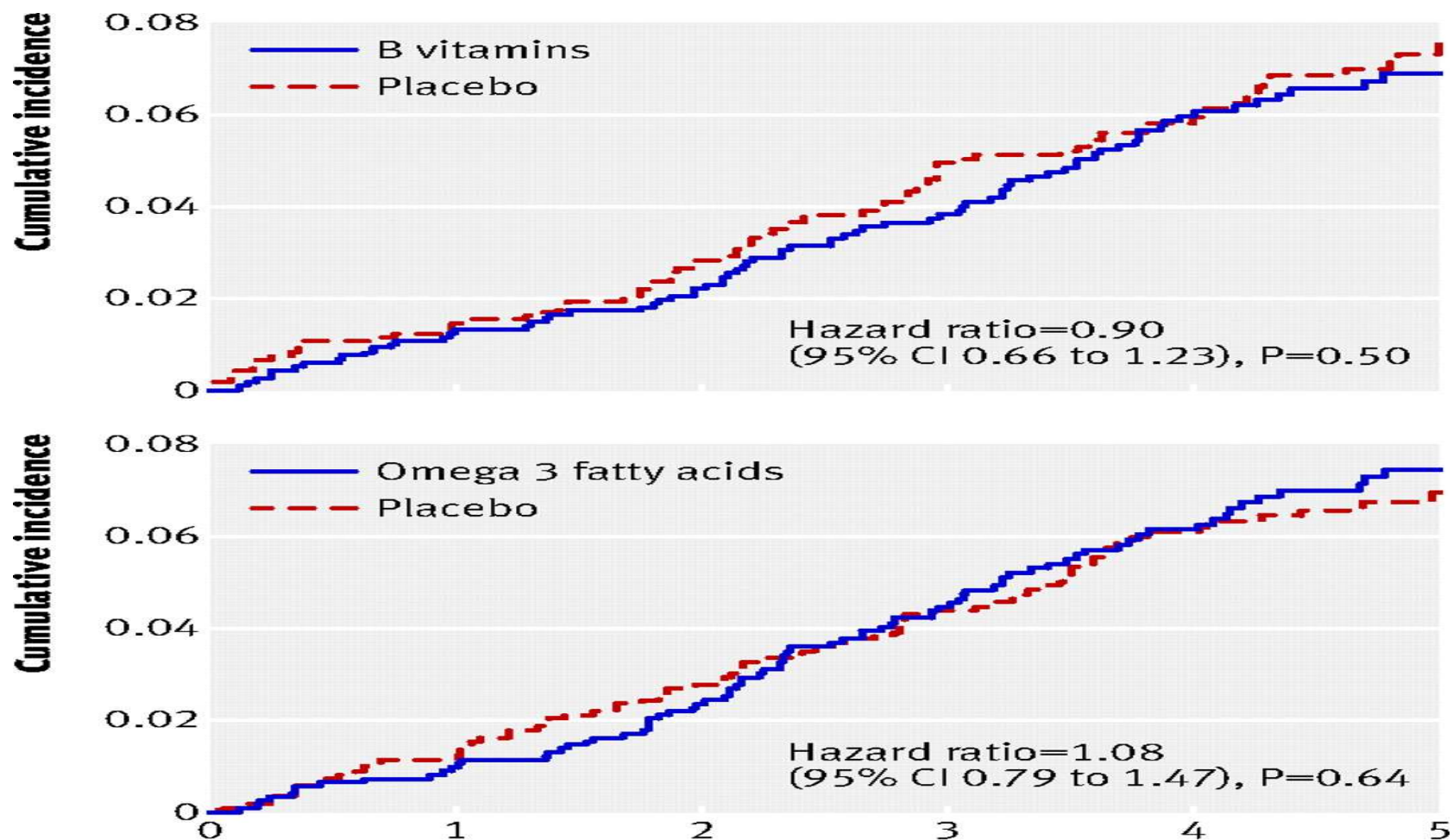
Effets indésirables

Effet indésirable	Amiodarone	Dronedarone
Diarrhées	+	+++
Hypothyroïdies Troubles neurologiques Photosensibilité Hypertensions Allongements du QT Fibrose pulmonaire	+++	+
Augmentation de la créatininémie	+	Signal PV
Hépatites	+	Signal PV

- Inhibiteur enzymatique du CYP 450 3A4 et 2D6
- ASMR 5
- Recommandations de l'ESC: première intention !
- On attend pas de précipitation

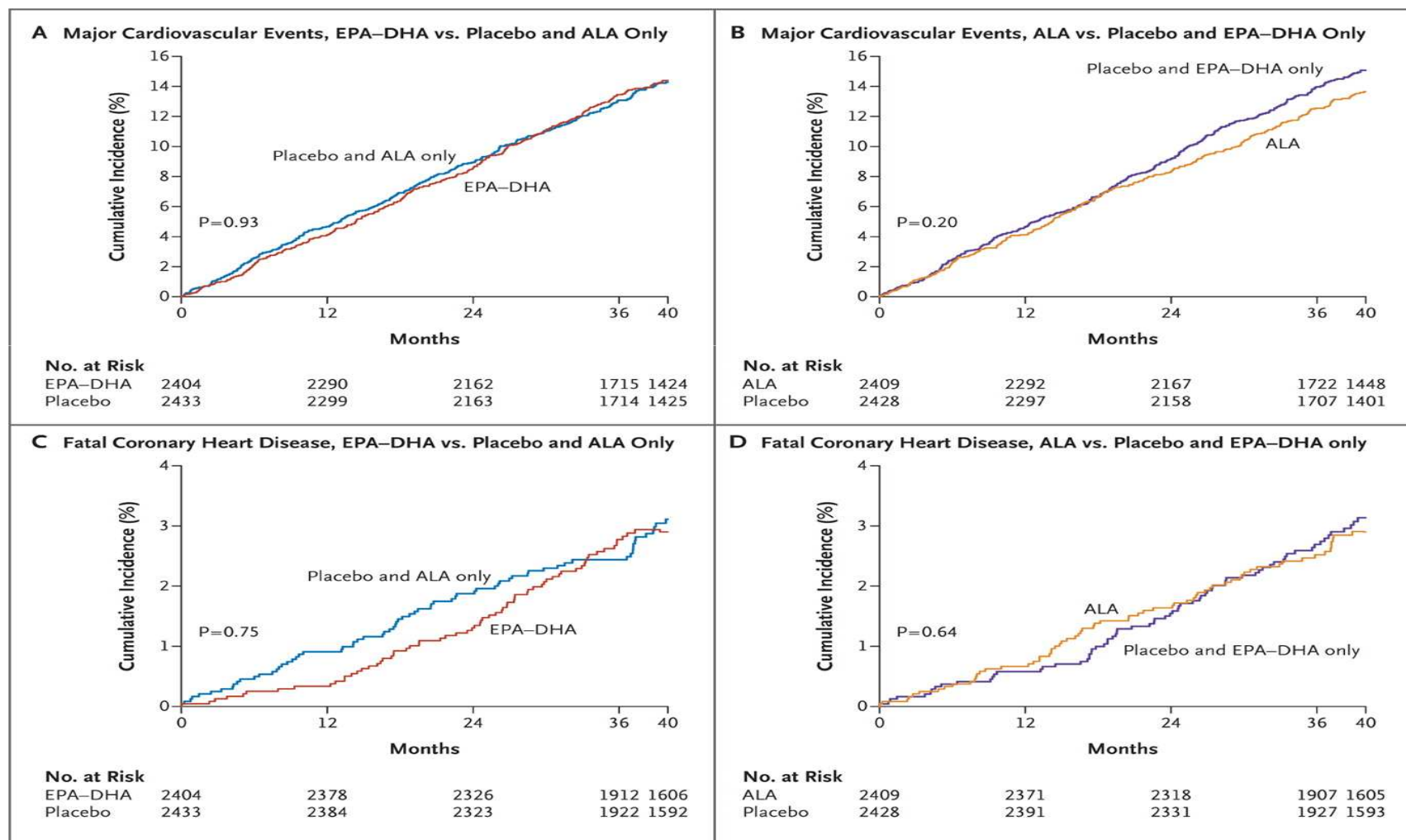
STOP
AUX Omegas

Dietary supplementation with vitamin B and omega 3 fatty acids and CV disease



Kaplan-Meier curves for cumulative incidence of first major cardiovascular event (non-fatal myocardial infarction, ischaemic stroke, or death from cardiovascular disease) associated with dietary supplementation with B vitamins (top) or omega 3 fatty acids (bottom).

Effect of the marine n-3 fatty acids eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) and of the plant-derived alpha-linolenic acid (ALA) on the rate of cardiovascular events among patients who have had a myocardial infarction.



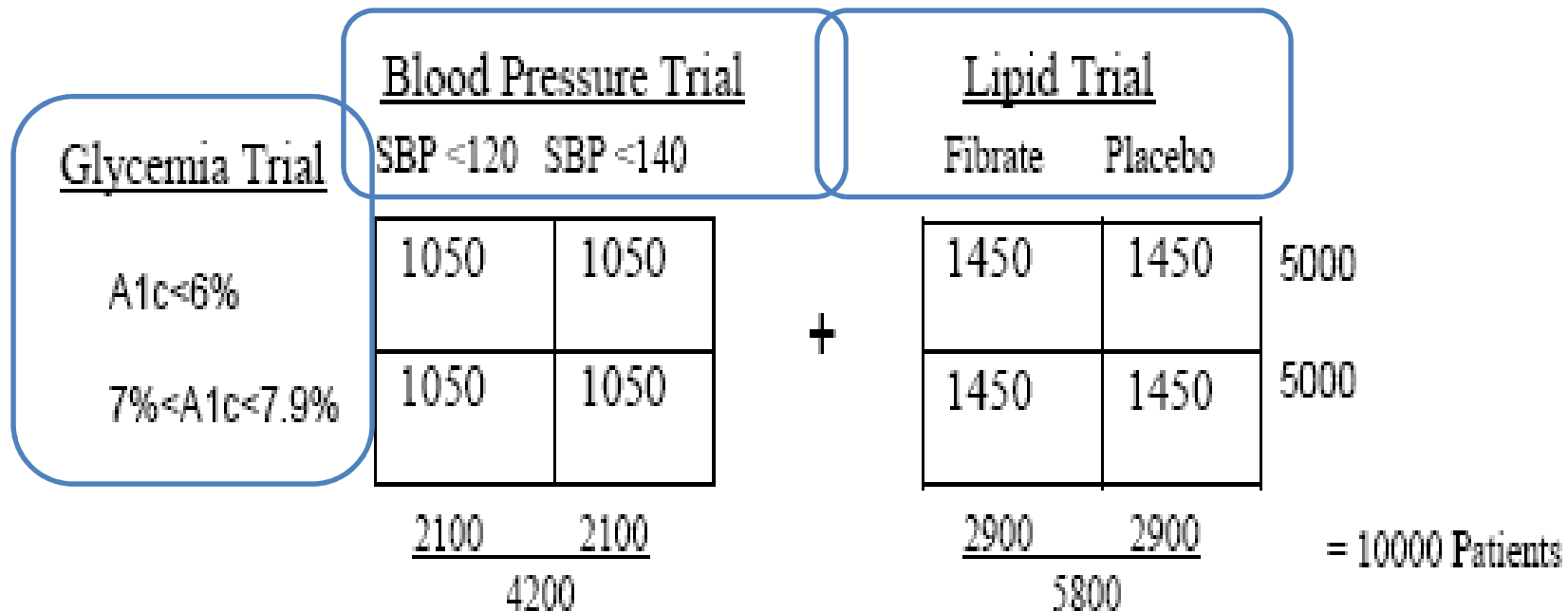
Pêles Mêle

- ASMR 5:
 - Rosuvastatine (CRESTOR)
 - Essai JUPITER
 - Prasugrel (EFFIENT)
 - Perindopril + Amlodipine (COVERAM)
 - Essai ASCOT
 - Olmesartan (OLMETEC)
 - Essai ROADMAP (augmentation de la mortalité sous ARA2)

Le critère intermédiaire
encore et toujours

Le programme ACCORD:

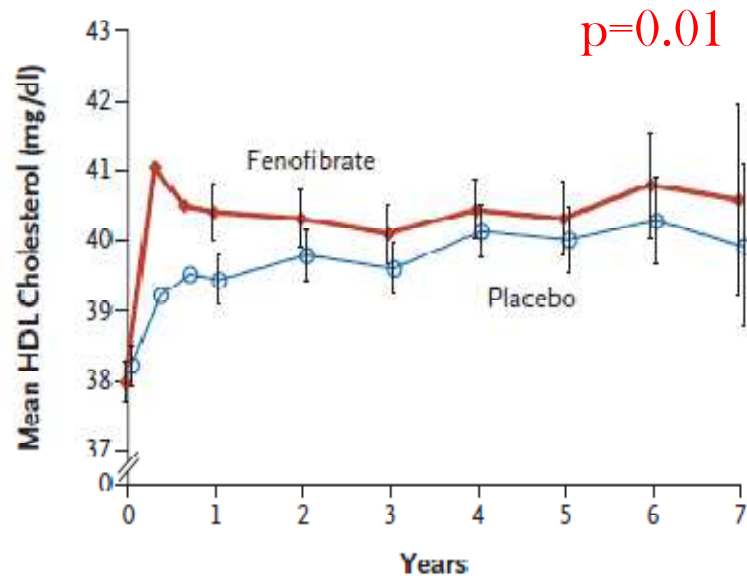
- 10 000 patients Diabète de type 2
- Suivi 4-8 ans
- Trois questions



ACCORD-Lipid

- Plasma **LDL-C** fell from 100 to 80 mg/dl in the S+PCB group vs. 100 to 81 mg/dl in the S+F group (NS)

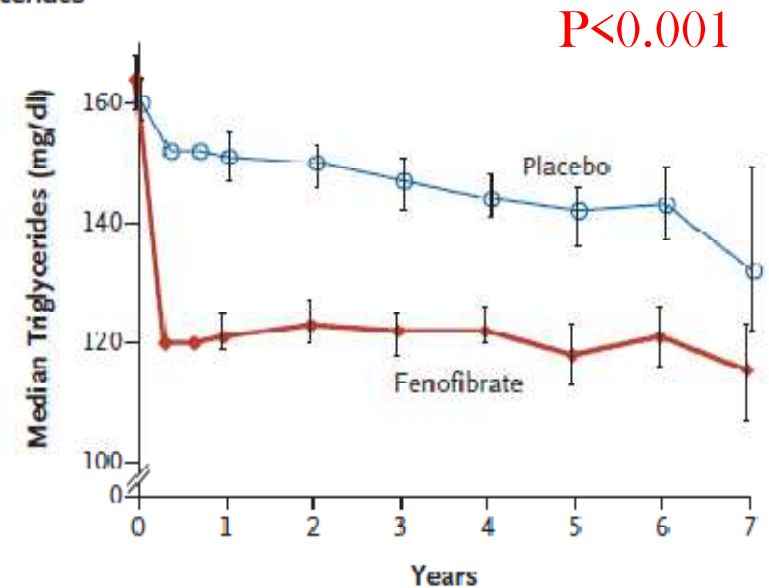
C HDL Cholesterol



No. of Patients

Fenofibrate	2747	2593	2505	2417	2361	1477	796	248
Placebo	2736	2591	2484	2375	2364	1480	801	243

D Triglycerides

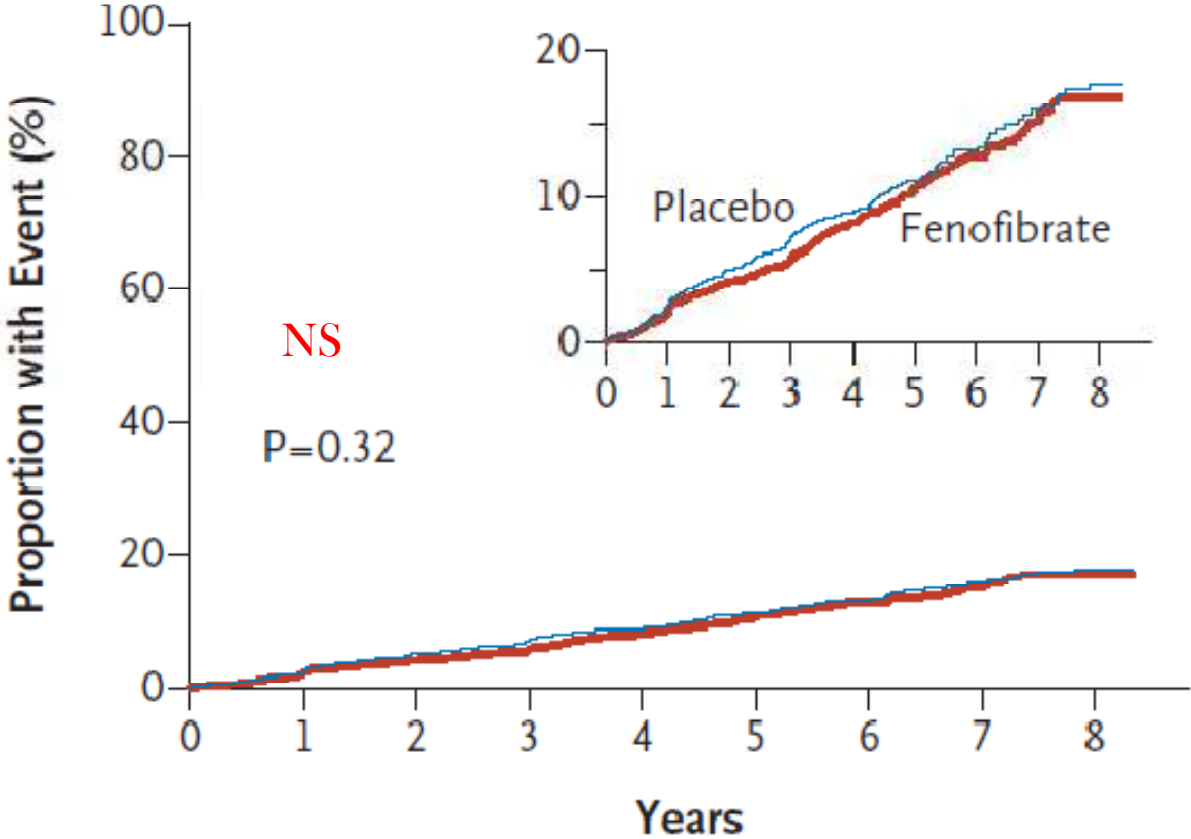


No. of Patients

Fenofibrate	2747	2593	2505	2417	2361	1478	796	248
Placebo	2735	2591	2484	2375	2364	1480	801	243

ACCORD-Lipid

A Primary Outcome (non fatal MI, stroke, death from CV causes)



The ACCORD Study Group

Original Article

Effects of intensive glucose lowering therapy in Type 2 Diabetes Mellitus

Oui mais pas trop vite et pas trop

Original Article

Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus

Fibrate + Statine, cela ne sert à rien

Original Article

Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus

Entre 130 et 140 cela suffit pour la PAS

Conclusion

- Une seule nouveauté à rajouter sur votre liste:
eplerenone
- Sachez attendre
- Sachez déprescrire