



Billet du mois :

Vous reprendrez bien un peu de céréales dans votre sucre ?

Les grands essais à l'AHA

Imagerie de la dysfonction de prothèse

Surveillance après traitement endovasculaire des AAO

Peut-on interpréter un test d'effort sous-maximal ?

Quand penser à une cardiomyopathie restrictive ?



Procoralan[®] 5mg 7,5mg

Ivabradine



Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal

Procoralan est indiqué :

- chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants ;
- ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm.[▲]



2 comprimés par jour 1 le matin et 1 le soir

Après 3 à 4 semaines de traitement, en fonction de la réponse thérapeutique, la dose peut être augmentée à 7,5 mg deux fois par jour (cf. rubrique Poso. et administration)

PROCORALAN 5 mg : comprimés pelliculés sécables. **PROCORALAN 7,5 mg** : comprimés pelliculés. **Composition** : Ivabradine 5 mg ou 7,5 mg. EEN : lactose. **Indication** : Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal. L'ivabradine est indiquée : - chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants, - ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm. **Poso. et administration** * : La poso. initiale recommandée est de 5 mg d'ivabradine 2 fois/j par voie orale, une prise le matin et une le soir au cours des repas. Après 3 à 4 semaines de trait., la poso. peut être augm. à 7,5 mg 2 fois/j, selon la réponse thérap. CTJ : 2,28 €. Si la fréq. card. de repos descend en dessous de 50 bpm ou si symptômes liés à la bradyc., la dose doit être diminuée à 2,5 mg 2 fois/j. Le trait. doit être interrompu si la fréq. card. reste < 50 bpm ou si symptômes liés à la bradyc. persistent (cf. Mises en garde et préc. d'emploi). Instaurer le traitement à 2,5 mg 2 fois/j chez le sujet âgé. Utiliser avec précaution chez l'insuffisant hépatique modéré et l'insuffisant rénal si $Cl_{créat} < 15 \text{ ml/min}$. Pas de données disponibles chez les enfants de moins de 18 ans. **Contre-indications (CI)** : Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ; Fréquence cardiaque de repos < 60 bpm avant le traitement ; Choc cardiogénique ; Infarctus aigu du myocarde ; Hypotension sévère (< 90/50 mmHg) ; Insuffisance hépatique sévère ; Maladie du sinus (« sick sinus syndrome ») ; Bloc sino-auriculaire ; Insuffisance cardiaque des classes NYHA III-IV ; Patient pacemaker-dépendant ; Angor instable ; Bloc auriculo-ventriculaire du 3^e degré (BAV III) ; Association à des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine *per os*, josamycine, tétracycline), les inhibiteurs de protéases (nelfinavir, ritonavir) ou la néfazodone (voir Interactions et propriétés pharmacocinétiques) ; Grossesse, allaitement. **Mises en garde et préc. d'emploi** * : arythmie ; patients avec BAV II ; patients présentant une bradyc. (cf. CI) ; Assoc. avec inhibiteurs calciques réduisant la fréq. card. (vérapamil/diltiazem) ; insuff. card. chronique ; AVC ; fonction visuelle ; patients hypotendus (cf. CI) ; fibrillations auriculaires ; patients présentant un QT long congénital ou traités par des médic. allongeant le QT (cf. Interactions) ; contient du lactose. **Interactions** * : Assoc. contre-indiq. : inhibiteurs puissants du CYP3A4 (cf. CI). Assoc. déconseillée : Inhibiteurs modérés du CYP3A4 : diltiazem/vérapamil ; Médic. allongeant le QT (cf. Mises en garde et préc. d'emploi). Assoc. nécessitant des préc. d'emploi : autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 ; Jus de pamplemousse ; Inducteurs du CYP3A4. **Grossesse et allait.** * : Contre-indiq. **Conduite et utilisation de machines** * : prise en compte de possibles phosphènes (cf. Effets indésirables). **Effets indésirables** * : Très fréq. : Phosphènes ; Fréq. : Bradyc., BAV I – allongement de l'intervalle PQ à l'ECG, extrasystoles ventric., vision trouble, céphalées, sensations vertigineuses ; Peu fréq. : Hyperuricémie, éosinophilie, syncope, vertiges, palpitations, extrasystoles supraventric., hypotension, dyspnée, nausées, constipation, diarrhée, angioedème, rash, crampes muscul., asthénie, fatigue, élévation de la créatininémie ; Rare : érythème, prurit, urticaire, malaise. **Propriétés** * : ATC : C01EB17. L'ivabradine agit en réduisant uniquement la fréq. card., par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker I_f qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréq. card. **LISTE I. Procoralan 5 mg** : 34009 371 676 2 8, EU/1/05/316/003 (56 cp) Prix : 63,92 € - 34009 567 208 1 1, EU/1/05/316/006 (100 cp, modèle hosp.). **Procoralan 7,5 mg** : 34009 371 679 1 8, EU/1/05/316/010 (56 cp) Prix : 63,92 € - 34009 567 209 8 9, EU/1/05/316/013 (100 cp, modèle hosp.) – Remb. Séc. Soc 65% dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants. Agréé Coll. [▲] Non remboursable à la date du 01/11/2011 en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm. 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 (Avis de la Commission de la Transparence du 29/11/2006). **Info. méd.** : Biopharma – 35 rue de Verdun – 92284 Suresnes Cedex. Tél. 01 55 72 60 00 – **Titulaire/Exploitant** : Les Laboratoires Servier – 22 rue Garnier – 92578 Neuilly-sur-Seine Cedex. **AMM du 25/10/2005, rév. 08/2011.** * Pour une information complète, consulter le RCP disponible sur le site Internet de l'EMA.



BILLET DU MOIS

Vous reprendrez bien un peu de céréales dans votre sucre ?

C'est avec la phrase "*les enfants, vous reprendrez bien un peu de céréales dans votre sucre ?*" que le *New York Times* du 8 décembre 2011 a titré un report qu'il faisait d'une étude conduite par un groupe de défense de la consommation aux Etats-Unis.



→ **F. DIEVART**
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Dans cette étude parue sur son site Internet le 7 décembre 2011, les investigateurs de l'*Environmental Working Group* (EWG) ont analysé la teneur en sucre des petits déjeuners aux céréales proposés aux enfants (mais pas seulement aux enfants).

[Du paquet de céréales ou plutôt de la confiserie en grand volume...

Profitant de conseils de santé incitant à consommer quotidiennement des céréales, des entreprises agro-alimentaires ont développé des produits à base de céréales et les ont promus comme aliment adapté au petit déjeuner des enfants. Tant les parents que les enfants, en consommant de tels produits, ont ainsi l'impression d'avoir une alimentation plus saine.

Or, que montre l'analyse de l'EWG ? Que ces petits déjeuners contiennent parfois plus de sucre que de céréales... Ainsi, au moins 10 des marques phares de ces petits déjeuners contiennent plus de 40 % de sucres, le gagnant en contenant 56 %... au point que certains commentateurs proposent d'appeler ces paquets de céréales des confiseries.

Pour utiliser une correspondance plus simple à comprendre qu'un pourcentage de sucre dans un paquet de céréales, rappelons que si un enfant, au petit déjeuner, prend un bol de céréales et un verre de boisson fruitée produite dans le commerce, il consomme en fait, dès le matin, l'équivalent de 8 à 15 morceaux de sucre !

Retenons que ce n'est pas parce qu'il est parfois écrit en grand "Céréales" sur un paquet de confiserie que ce n'est plus un paquet de confiserie et regardons donc la composition des paquets de céréales afin de choisir celles qui contiennent le moins de sucre. Retenons aussi, au passage, que ce n'est pas parce qu'un bloc de beurre contient des oméga-3 que ce n'est pas pour autant un bloc de beurre...

BILLET DU MOIS

[... à l'adulte de gros volume

Faut-il voir dans cet élément concernant les céréales du petit déjeuner une des raisons des données épidémiologiques rapportées dans le *Heart Disease and Stroke Statistics* par l'*American Heart Association*?

Ce rapport annuel, qui sera publié dans le premier numéro de la revue *Circulation* de 2012, montre qu'aux États-Unis :

- chez les adultes d'au moins 20 ans, 67,3 % ont un poids excessif et 33,7 % sont obèses (définis par un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m²);
- chez les enfants de 2 à 19 ans, 31,7 % ont un excès pondéral et 16,9 % sont obèses;
- en 3 décennies, la prévalence de l'obésité des enfants de 6 à 11 ans est passée de 4 à 20 %;

- la prévalence ajustée à l'âge du syndrome métabolique est de 34 % (35,1 % chez l'homme et 32,6 % chez la femme);
- chez les adultes, la prévalence de l'hyperglycémie à jeun (appelée dans ce rapport prédiabète) est de 37 %;
- chez les adultes, la prévalence du diabète diagnostiqué est de 11,3 %;
- la quantité d'énergie consommée a augmenté en moyenne de 22 % chez les femmes (passant de 1542 à 1886 kcal/j) et de 10 % chez les hommes (passant de 2450 à 2693 kcal/j) entre 1971 et 2004.

Que nous apprend encore ce recueil épidémiologique ? Eh bien, comme si cela ne suffisait pas, ce rapport indique aussi que 33 % des adultes américains ne pratiquent aucune activité physique aérobique pendant leur temps de loisir.

Et que nous confirmait une étude parue en janvier 2011 dans la revue *Circulation* ? Qu'il existe une relation directe entre la quantité d'exercice physique et le pronostic cardiovasculaire et que lorsque l'exercice physique est intégré à une grille de calcul du risque cardiovasculaire absolu, il en modifie significativement la précision, permettant notamment de reclassifier 10,7 % des hommes.

Alors si vous voulez diminuer votre risque cardiovasculaire, analysez avec un esprit critique les emballages des aliments industriels et puis reprenez un peu de marche à pied pour vous rendre au travail, même si vous avez l'impression que ce travail vous fait déjà beaucoup "bouger".

réalités

[Bulletin d'abonnement]

Je m'abonne à
réalités Cardiologiques

Médecin ■ 1 an : 60 €
 ■ 2 ans : 95 €

Etudiant/Interne ■ 1 an : 50 €
(joindre un justificatif) ■ 2 ans : 70 €

Etranger ■ 1 an : 80 €
(DOM-TOM compris) ■ 2 ans : 120 €

BULLETIN À RETOURNER À :
PERFORMANCES MÉDICALES
91, AVENUE DE LA RÉPUBLIQUE
75011 PARIS

4
crédits
FMC/an

Déductible des
frais professionnels

Nom

Prénom

Adresse

Ville

Code Postal

E.mail

Règlement ■ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

■ Par carte bancaire (sauf American Express)

carte n°

cryptogramme date d'expiration

Signature

COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure,
Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet,
Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield,
Pr S. Gilgenkrantz, Pr P. Godeau, Pr R. Gourgou,
Pr R. Grolleau, Pr L. Guize,
Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner, Pr H. Kulbertus,
Pr J. Lanfranchi, Pr P. Lesbre, Pr S. Levy,
Pr J.M. McKenna, Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté,
Pr A. Nitenberg, Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier,
Pr J. Puel, Pr M. Safar, Pr K. Schwartz,
Pr P.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw,
Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont,
Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos,
Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc,
Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert,
Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen,
Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert,
Pr J. de Leiris, Pr M. de Lorgeil, Pr H. Douard,
Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff,
Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier,
Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert,
Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau,
Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon,
Pr L. Hittinger, Pr B. Jung, Pr Y. Juillière,
Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt,
Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe,
Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer,
Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad,
Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut,
Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama,
Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas,
Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman,
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont,
Dr J.M. Foulst, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Dr P. Jourdain,
Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy,
Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet,
Dr P.L. Massoure, Dr J.L. Monin, Dr M.C. Morice,
Dr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen,
Dr O. Paziand, Dr F. Philippe,
Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter,
Dr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafarielli,
Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr Marc Genest

CONSEILLER SCIENTIFIQUE

DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr François Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr Richard Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax. : 01 47 00 69 99
e-mail : cardio@performances-medicales.com

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

Evelyne Guitard, Gaëlle Cauvin, Léa Iacazio

PUBLICITÉ

Dominique Chargy

MAQUETTE, PAO

Marc Perazzi, Dominique Pluquet, Elodie Lelong

IMPRIMERIE

Impression : bialec - Nancy
95, boulevard d'Austrasie
BP 10423 - 54001 Nancy cedex
Commission Paritaire : 0112 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 4^e trimestre 2011



Décembre 2011 #282

➡ BILLET DU MOIS

- 3** Vous reprendrez bien un peu de
céréales dans votre sucre ?
F. Diévert

➡ REVUES GÉNÉRALES

- 6** Imagerie de la dysfonction
de prothèse
E. Bouvier, B. Cormier
- 13** Surveillance après traitement
endovasculaire des anévrismes
de l'aorte abdominale
D. Danzer, J.P. Becquemin

➡ CONGRÈS

American Heart Association

- 19** ATLAS TIMI-51 : une molécule de plus
dans le traitement du post-infarctus
M. Laine, F. Paganelli, L. Bonello
- 24** PALLAS : la dronédarone,
pour quels patients ?
F. Diévert
- 31** Etude AIM HIGH : faut-il augmenter
un HDL bas et diminuer
des triglycérides élevés ?
F. Diévert

➡ REPÈRES PRATIQUES

- 36** Peut-on interpréter un test d'effort
sous-maximal ?
D.M. Marcadet
- 39** Quand penser à une cardiomyopathie
restrictive ?
R. Roudaut

➡ SYMPOSIUM

- 42** Les nouveaux visages du risque
cardiométabolique
F. Paillard

Un bulletin d'abonnement est en page 4.
Image de couverture : © Néron7359 - Fotolia.com

REVUES GÉNÉRALES

Imagerie

Imagerie de la dysfonction de prothèse

RÉSUMÉ : En raison de leur variété et de leurs éléments non biologiques, les prothèses valvulaires cardiaques présentent des difficultés diagnostiques spécifiques.

Le développement de l'imagerie 3D en ultrasons et en rayons X nous offre une plus grande liberté d'analyse morphologique et permet des représentations volumiques. Plus intuitives, celles-ci pourraient aider à appréhender des situations complexes s'écartant de nos repères anatomiques habituels à visée diagnostique, mais aussi de guidage perprocédure pour l'ETO 3D.

Certains pièges spécifiques à l'imagerie 3D doivent être connus. Evolutions du couple ETT-Radiocinéma, l'ETO 3D et le scanner cardiaque restent complémentaires plus que concurrents.



→ **E. BOUVIER, B. CORMIER**
Hôpital Jacques Cartier, MASSY.

L'analyse des dysfonctions de prothèses valvulaires reste un challenge pour le cardiologue, en raison de leur prévalence modeste et de la variété des prothèses biologiques ou mécaniques (modèles, tailles, positions, orientations), rendant compte de la complexité de leur sémiologie, y compris pour les centres de chirurgie cardiaque. Cette grande variété géométrique rend l'étude échographique (ETT ou ETO) parfois délicate en l'absence de repères précis sur l'anatomie postopératoire.

En ultrasons, si la sémiologie Doppler est particulièrement informative, les matériaux non biologiques qu'elles renferment se prêtent particulièrement mal à l'étude par ultrasons et génèrent autant d'artefacts plus ou moins aveuglants en arrière de la prothèse. En IRM, ces mêmes matériaux ne renvoient aucun signal. Pour cette raison, le radiocinéma est resté jusqu'à présent le complément naturel de l'échographie pour l'étude des éléments synthétiques fixes ou mobiles, mais sa nature bidimensionnelle en projection et l'absence de visualisation des tissus biologiques laissent des zones d'ombre entre ces deux techniques.

Aujourd'hui, les avancées les plus significatives sont liées au développement de l'imagerie 3D, parallèlement en ultrasons et en rayons X. Notamment grâce aux gains de puissance informatique, l'échographie cardiaque 3D, essentiellement transœsophagienne, et le scanner cardiaque atteignent aujourd'hui une maturité technique qui permet leur utilisation en pratique quotidienne pour la détection des dysfonctions et de leur mécanisme. Désormais, la manipulation 3D en temps réel est possible, de façon analogue à l'imagerie 2D, avec bascule instantanée et transparente entre les deux modalités, pour se focaliser non plus sur l'outil mais sur la pathologie. Cependant, certaines spécificités de l'imagerie 3D doivent rester à l'esprit, et obligent à une lecture critique de ces images spectaculaires.

Les données 3D peuvent être visualisées selon deux modalités : multiplan ou rendu volumique (*volume rendering* en anglais, VR). Le mode multiplan recalcule une image 2D selon un plan de coupe oblique totalement libre dans le bloc de données 3D ; la sémiologie est très proche de l'imagerie 2D, mais doit tenir compte de l'anisotropie des données en échographie. En VR, l'application présente une vue

en volume et colorée qui se veut réaliste, avec des effets d'éclairage et d'ombrage paramétrables pour renforcer la sensation de profondeur en attendant l'arrivée des écrans/lunettes 3D; la sémiologie est très différente, plus intuitive, et donne surtout des informations morphologiques et topographiques plus aisément accessibles, ce qui pourrait raccourcir la courbe d'apprentissage pour ces pathologies peu fréquentes. Le piège majeur du VR est l'introduction de valeur(s) seuil(s), entre opacité et transparence mais aussi pour le codage couleur. Pour cette raison, le VR n'a pas vocation à réaliser des mesures, qui dépendent largement des réglages de seuil, du gain et du niveau de bruit. Par exemple, un thrombus prothétique en VR pourra voir ses dimensions augmenter lorsque les gains sont augmentés ou que les seuils sont abaissés, et *vice versa*. Pour un défaut paraprothétique, le principe est inversé. Enfin, le VR apporte peu d'informations supplémentaires sur la nature tissulaire d'une masse, n'en montrant que la surface.

Echographie 3D

L'acquisition est réalisée avec une sonde ponctuelle, thoracique ou œsophagienne, dont la matrice de quartz piézo-électrique émet un faisceau divergent d'ultrasons. Le volume de données est donc pyramidal et anisotrope, puisque la résolution spatiale et le phénomène d'interface à l'origine de la formation des échos sont très différents dans l'axe Z des ultrasons et dans les axes X et Y qui sont perpendiculaires. La résolution en Z est excellente et stable en profondeur, tandis que la résolution en X-Y est correcte en proximal mais se dégrade nettement en profondeur, de façon variable selon les réglages de focalisation. Selon sa position dans le volume 3D et son angle par rapport aux ultrasons, une coupe oblique présentera donc des propriétés physiques très variables, dont il conviendra de tenir compte dans l'analyse des mesures.

En raison du changement brutal d'impédances aux ultrasons dans les matériaux

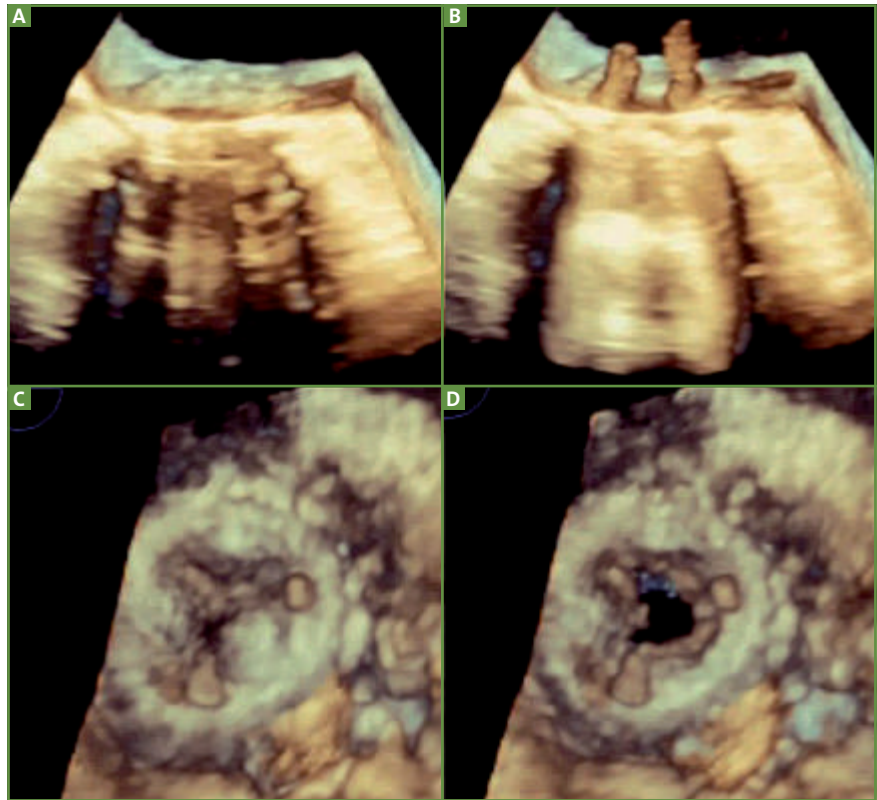


FIG. 1: ETO 3D. Double thrombus mobile et obstructif sur une prothèse mécanique à ailettes en position mitrale (A, B). Dégénérescence de bioprothèse mitrale avec immobilité d'une des cusps et réduction de mobilité des deux autres, vue endoventriculaire (C, D).

prothétiques non biologiques, l'échographie donne une excellente visualisation de l'interface d'entrée dans ces matériaux (forte réflexion) mais, logiquement, d'importants cônes d'ombre en aval. A ce jour, la technique oblige encore à un certain compromis entre la taille du secteur exploré et la résolution temporelle. Pour contourner l'effet de seuil qui affecte les défauts paraprothétiques en VR et limite la fiabilité de leur mesure, l'ETO 3D offre l'avantage du Doppler couleur. Fonctionnant comme une sorte de "loupe couleur" en raison d'un secteur réduit, il visualise le flux anormal et aide à préciser la taille du défaut.

Cependant, malgré son rendu volumique sous la forme d'un "nuage" de couleur 3D, le signal Doppler est recueilli uniquement dans la direction des ultrasons; cette imagerie couleur 3D est donc tota-

lement anisotrope, limitant fortement son apport lorsque le jet est perpendiculaire à l'axe des ultrasons.

En pratique, la résolution actuelle des sondes et les phénomènes d'artefacts limitent fortement l'utilisation de l'échographie 3D en ETT, dont l'intérêt n'est qu'anecdotique. Les applications réellement contributives au quotidien concernent l'ETO, et principalement l'étude des prothèses mitrales, très proches et faisant face à la source d'ultrasons. Les prothèses mécaniques sont analysables essentiellement sur le versant auriculaire, contrairement aux bioprothèses régulièrement analysables sur les deux versants.

Ainsi, l'ETO 3D semble très performante pour la localisation et l'étude morphologique des thrombi ou végétations (fig. 1), pour les dysfonctions d'ailette (fig. 2)

REVUES GÉNÉRALES

Imagerie

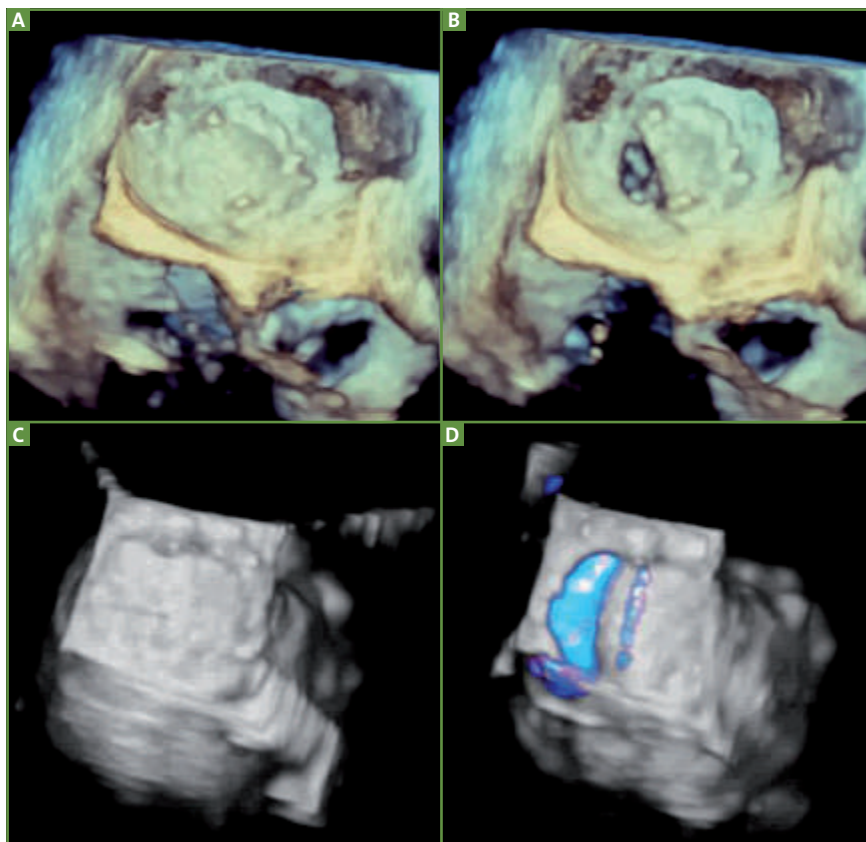


FIG. 2 : ETO 3D. Thrombose de prothèse mitrale mécanique avec immobilisation d'une des ailettes en position fermée, vue endoauriculaire (A, B). Le mode Doppler couleur 3D montre l'absence de régurgitation en systole (C) et le flux asymétrique en diastole (D).

plus que de disque, pour les désinsertions paraprothétiques (fig. 3) précisant leur(s) localisation(s) et surtout leur extension circonférentielle, notamment en vue de leur fermeture percutanée, pour les dégénérescences de bioprothèses (fig. 1) faci-

tant l'étude individuelle des *cusps* [1-4]. Certains auteurs suggèrent également l'intérêt du 3D pour l'étude des pannus, mais l'effet de seuil très marqué limite l'objectivité de ce diagnostic. L'étude des prothèses aortiques est gênée pour

les raisons évoquées *supra*, mais l'étude des régions paravalvulaires reste possible en amont et en aval du cône d'ombre, et peut suffire à compléter le diagnostic (thrombus, végétation). Les autres localisations de prothèses souffrent de l'angle peu favorable, de la distance ou de la présence d'interfaces supplémentaires qui dégradent la qualité d'image, et l'apport diagnostique y est réduit.

Une place de choix réservée à l'ETO 3D se trouve dans le guidage perprocédure des fermetures de défauts paraprothétiques par *plugs*, ces prothèses en nitinol similaires aux fermetures de CIA et canal artériel, dont le positionnement très délicat nécessite le guidage par la double imagerie (radioscopie et échoscopie), et bénéficie largement des informations tridimensionnelles topographiques de l'ETO 3D pour la progression et le largage du *plug* [5, 6].

Peu invasive, l'ETO 3D devrait se répandre rapidement, à l'occasion des renouvellements de matériel et avec l'arrivée d'un deuxième constructeur sur ce créneau, laissant également espérer une émulation technique et peut-être demain plus d'utilité de l'ETT 3D si sa résolution spatiale progresse.

Scanner cardiaque

L'application du scanner cardiaque, technique non invasive initialement déve-

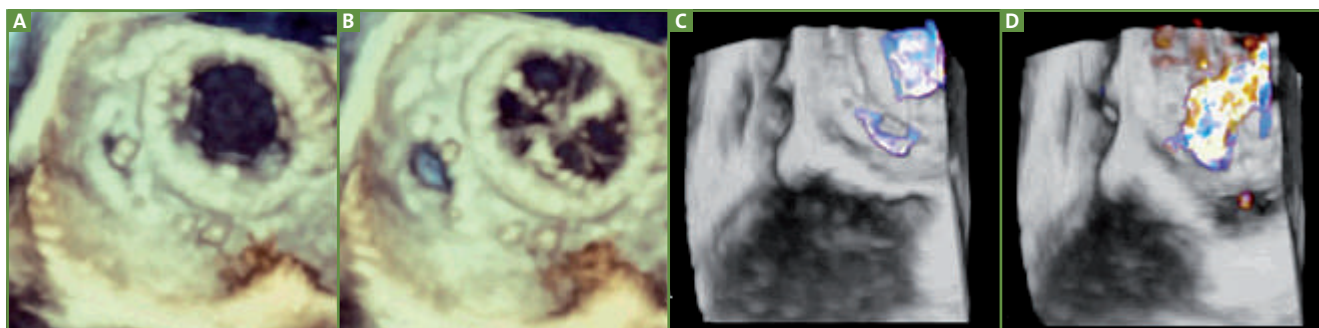


FIG. 3 : ETO 3D. Désinsertion de bioprothèse mitrale par lâchage de suture, vue endoauriculaire: défaut de taille variable au cours du cycle (A, B), flux couleur antérograde en diastole (C) et régurgitation paraprothétique importante en systole (D).

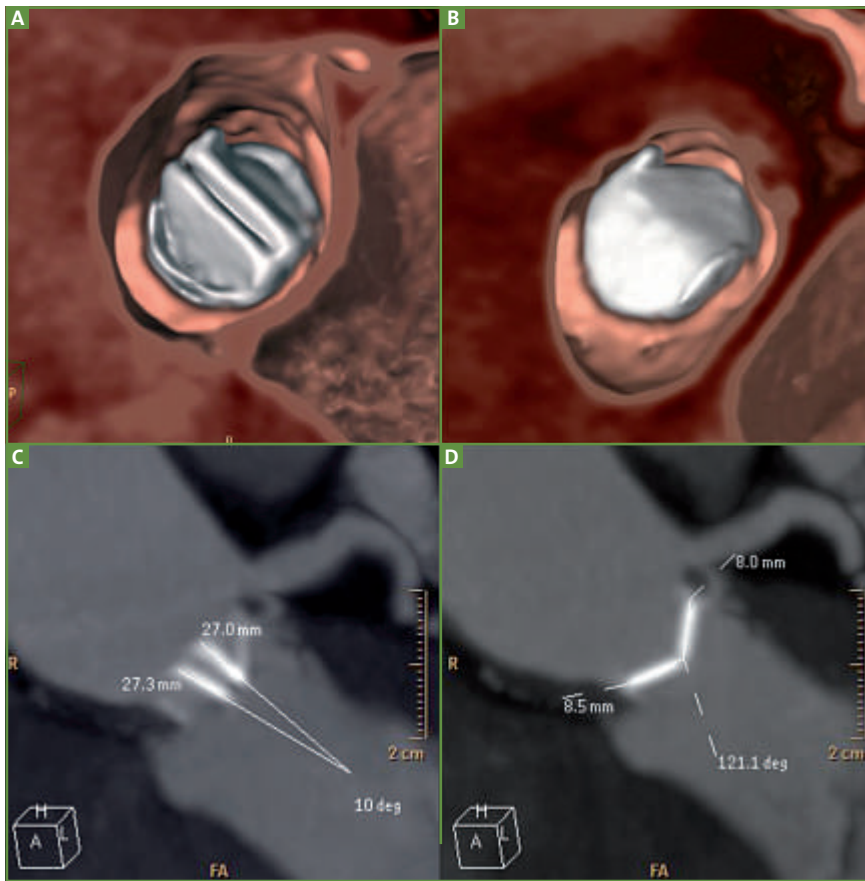


FIG. 4 : Scanner. Rendu volumique d'une prothèse mécanique aortique normale (A, B). Mesure des angles d'ouverture (C) et fermeture (D).

loppée pour les applications coronaires, aux valvulopathies, est plus récente. Basé sur les rayons X, il est la technique de référence pour l'étude des calcifications, et se prête particulièrement bien à l'analyse des matériaux prothétiques de densité élevée, métal ou polymère. Pour mémoire, après injection de produit de contraste iodé, l'acquisition des données se fait par "tranches" de thorax, selon le principe du calcul matriciel, en faisant défiler le thorax devant le détecteur ; les coupes natives ainsi collectées sont ensuite empilées pour reconstituer le volume 3D. La source et le détecteur tournant en continu autour de l'objet, l'image est reconstituée à partir de points de vue multiples permettant d'obtenir des données parfaitement isotropes en X et Y ; la résolution en Z étant très

proche, le bloc de données 3D est remarquablement homogène, permettant une totale liberté du plan de coupe, sans zone aveugle, avec une résolution de l'ordre de 0,5 mm dans toutes les directions de l'espace. Il permet donc l'étude des prothèses valvulaires de façon homogène quelle que soit leur position, aortique, mitrale, mais aussi tricuspide ou pulmonaire, avec une préférence pour les prothèses mécaniques en carbone à double ailette.

Pour autant, les artefacts spécifiques au scanner demeurent : *blooming*, durcissement, artefacts de rythme. En pratique, les plus invalidants sont les artefacts de rythme présents lorsque la fréquence cardiaque est irrégulière ou trop élevée, nécessitant une sélection et/ou une pré-

paration des patients avant l'acquisition selon le matériel dont on dispose ; en règle général, une fréquence > 75 et/ou très irrégulière ne permet pas une imagerie satisfaisante, excluant de fait la plupart des patients en état d'instabilité hémodynamique. Les prothèses à disque et certaines prothèses à ailettes anciennes génèrent plus d'artefacts de durcissement et leur analyse peut être très difficile ; les éléments mobiles (bille, disque) radiotransparents au sein d'une armature radio-opaque ne sont parfois pas visibles. Les artefacts du scanner se superposant rarement avec ceux de l'échographie, ces deux approches restent très complémentaires. De même, si le scanner permet l'étude cinétique au cours du cycle cardiaque, il n'apporte aucune information hémodynamique analogue au Doppler, notamment aucune visualisation des jets de régurgitations.

En pratique, la première application du scanner est d'offrir un radiocinéma de valve en 3D (**fig. 4**) avec visibilité contemporaine des structures tissulaires adjacentes, permettant des mesures d'angles d'ouverture et de fermeture que la prothèse soit à ailettes ou à disque, mais également l'étude des thrombi ou végétations, (**fig. 5**) responsables de la dysfonction, et ce quelle que soit leur position [7-11]. Pour les valves biologiques, l'épaississement des *cusps*, leur diminution de mobilité ou leur caractère calcifié sont visibles (**fig. 6 et 7**) ; un prolapsus est également détectable [12]. Dans le cas d'une dysfonction de bioprothèse TAVI, le scanner montre la géométrie précise du stent et sa déformation éventuelle par les calcifications valvulaires (**fig. 8**) ; les *cusps* sont plus difficilement analysables en raison des artefacts autour du *stent*. Dans le bilan préthérapeutique d'un TAVI *Valve-in-Valve*, le scanner permet une mesure précise du calibre interne de la bioprothèse défaillante pour le choix de la prothèse percutanée (**fig. 7**) et l'étude des rapports anatomiques avec les *ostia* coronaires [14]. Dans les désinsertions de prothèses,

REVUES GÉNÉRALES

Imagerie



FIG. 5: Scanner. Thrombus peu mobile sur le versant auriculaire d'une prothèse mécanique mitrale avec mobilité conservée des ailettes (**A, B**). Autre cas avec double thrombus très mobile (**C, D** – même patient que **1A** et **1B**).

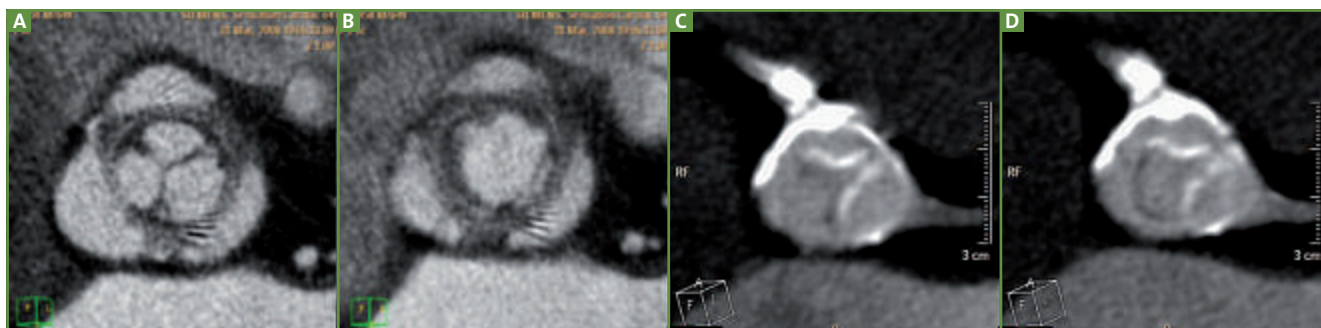


FIG. 6: Scanner. Bioprothèse normale en position aortique (**A, B**). Dégénérescence calcifiée de bioprothèse avec immobilisation de 2 cusps (**C, D**).

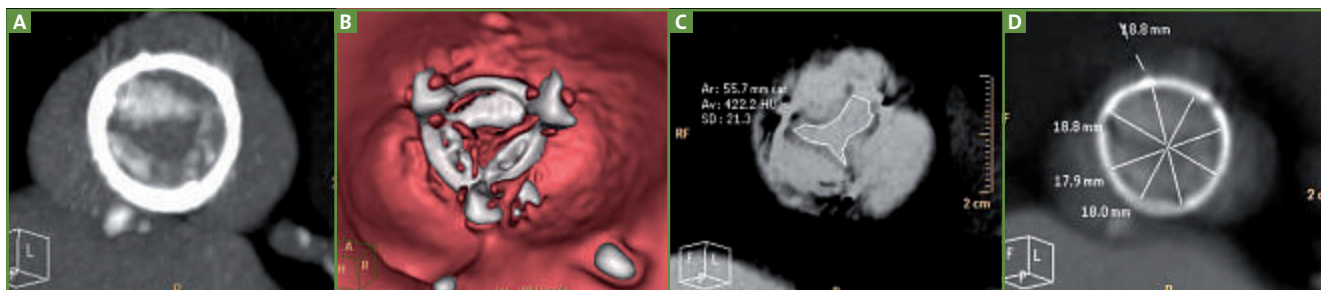


FIG. 7: Scanner. Dégénérescence de bioprothèse avec calcifications extensives des 3 cusps (**A, B**) responsable d'une sténose serrée mesurée à $0,56 \text{ cm}^2$ (**C**). Mesure des diamètres internes de la bioprothèse dégénérée pour confirmer la possibilité de TAVI Valve-in-Valve (**D**).

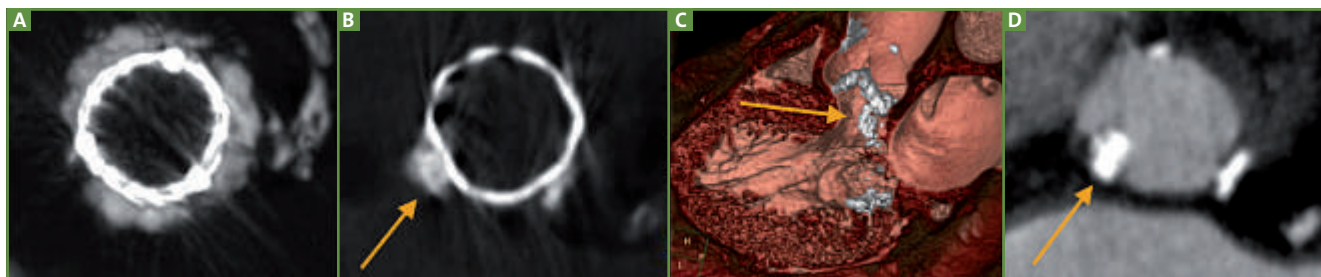


FIG. 8: Scanner. Contrôle postimplantatoire de prothèse TAVI présentant une fuite grade 2 à sa partie postérieure. Projection MIP montrant son déploiement circulaire avec reflux des calcifications valvulaires en périphérie (**A**). Coupe à la partie proximale révélant une déformation en regard de la fuite (**B**) liée à une calcification annulaire visible en préimplantatoire (**C, D**).

POINTS FORTS

- ➔ L'imagerie cardiaque 3D nous donne aujourd'hui plus aisément accès à des informations morphologiques et topographiques dans les dysfonctions de prothèses valvulaires, sans apport significatif sur la caractérisation tissulaire.
- ➔ Le rendu volumique 3D crée des pièges spécifiques liés notamment à l'effet de seuil, nécessitant la confrontation systématique aux images 2D.
- ➔ Ultrasons (ETO 3D) et rayons X (scanner) sont très complémentaires pour l'étude du fonctionnement des prothèses valvulaires par la coexistence de tissus biologiques et matériaux non biologiques.
- ➔ Le scanner a une plus grande liberté de plan de coupe 2D ou d'angle de vue 3D au prix d'une injection de contraste et d'une irradiation, certes décroissantes, justifiant sa position en deuxième ligne dans la stratégie diagnostique.

le rendu 3D est extrêmement explicite sur la localisation et la forme du défaut, en veillant aux pièges de l'effet seuil qui sont contrés par l'analyse toujours rigoureuse des images 2D multiplans (**fig. 9**). Accessoirement, le scanner est

particulièrement adapté à l'étude des zones paravalvulaires en cas d'infection, notamment pour l'étude des abcès détergés (localisation, extension). Enfin, l'expérience récente laisse entrevoir un rôle déterminant dans le diagnostic

jadis difficile de pannus sous-aortique (**fig. 10**), en révélant la présence d'un tissu biologique anormal en continuité avec l'endocarde et faisant obstruction dans l'axe du flux sanguin en l'absence d'anomalie de mobilité des ailettes [13].

L'amélioration continue du matériel permet aujourd'hui de réaliser des examens de moins en moins irradiants, d'améliorer la résolution temporelle, et peut-être demain de réduire les artefacts liés aux matériaux non biologiques avec les mesures en double énergie.

En pratique, devant une suspicion de dysfonction de prothèse valvulaire, ETT puis ETO 3D sont la base du diagnostic et résolvent encore la grande majorité des situations. En cas d'incertitude résiduelle, si la fonction rénale et le rythme cardiaque le permettent, le scanner cardiaque 3D nous paraît un prolongement logique [15]. Le radiocinéma de valve se justifie en cas de contre-indication rénale au scanner.

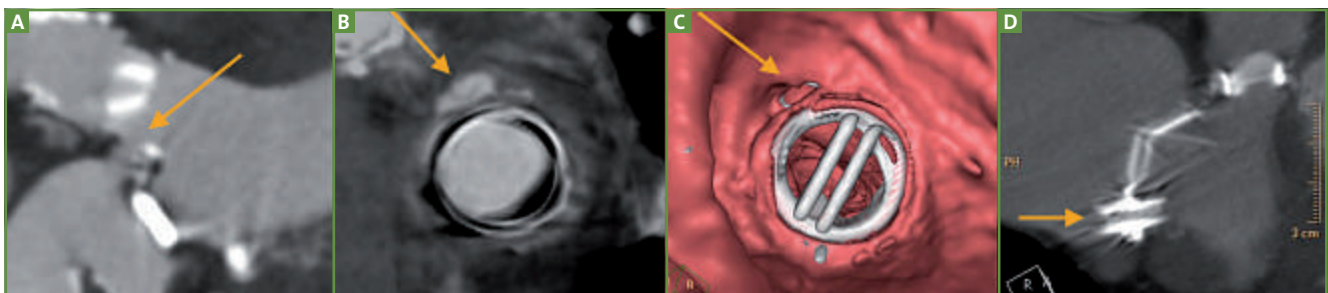


Fig. 9 : Scanner. Désinsertion de prothèse mécanique mitrale en coupe (A), de face (B) et en rendu volumique (C) à l'origine d'une fuite paraprothétique. Contrôle après implantation percutanée d'un plug chez un autre patient (D) : bascule du plug en postprocédure responsable d'une récurrence de la fuite paraprothétique.

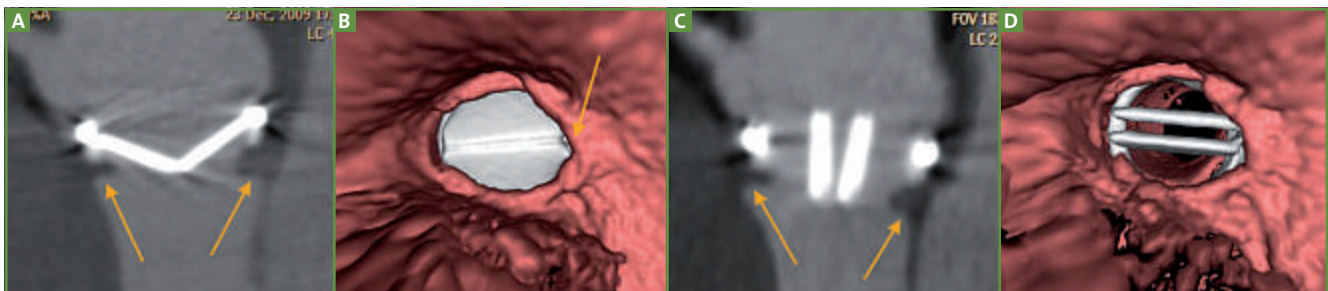


Fig. 10 : Scanner. Pannus fibreux à la face ventriculaire d'une prothèse mécanique à ailettes en position aortique en coupe (A, C) et en rendu volumique (B, D) ; mobilité normale des ailettes.

REVUES GÉNÉRALES

Imagerie

Bibliographie

1. SUGENG L, SHERMAN SK, WEINERT L *et al.* Real-time 3D TEE in valve disease: comparison with surgical findings and evaluation of prosthetic valves. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008; 21: 1347-1354.
2. KRONZON I, SUGENG L, PERK G *et al.* Real-time 3D TEE in the evaluation of post-operative mitral annuloplasty ring and prosthetic valve dehiscence. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 1543-1547.
3. SINGH P, MANDA J, HSIUNG MC *et al.* Live/real time 3D TEE evaluation of mitral and aortic valve prosthetic paravalvular regurgitation. *Echocardiography*, 2009; 26: 980-987.
4. THOMPSON KA, SHIOTA T, TOLSTRUP K *et al.* Utility of 3D TEE in the diagnosis of valvular perforations. *Am J Cardiol*, 2011; 107: 100-102.
5. GARCIA-FERNANDEZ MA, CORTES M, GARCIA-ROBLES JA *et al.* Utility of real-time 3D TEE in evaluating the success of percutaneous transcatheter closure of mitral paravalvular leaks. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010; 23: 26-32.
6. BINER S, KAR S, SIEGEL RJ *et al.* Value of color Doppler 3D TEE in the percutaneous closure of mitral prosthesis paravalvular leak. *Am J Cardiol*, 2010; 105: 984-989.
7. KONEN E, GOITEIN O, FEINBERG MS *et al.* The role of ECG-gated MDCT in the evaluation of aortic and mitral mechanical valves: initial experience. *Am J Roentgenol*, 2008; 191: 26-31.
8. LABOUNTY TM, AGARWAL PP, CHUGHTAI A *et al.* Evaluation of mechanical heart valve size and function with ECG-gated 64-MDCT. *Am J Roentgenol*, 2009; 193: W389-396.
9. SYMERSKY P, BUDDE RP *et al.* MDCT imaging characteristics of mechanical prosthetic valves. *J Heart Valve Dis*, 2011; 20: 216-222.
10. TSAI IC, LIN YK, CHANG Y *et al.* Correctness of MDCT for diagnosing mechanical prosthetic heart valve disorders using intraoperative findings as a gold standard. *Eur Radiol*, 2009; 19: 857-867.
11. SYMERSKY P, BUDDE RP, DE MOL BA *et al.* Comparison of MDCT to echocardiography and fluoroscopy for evaluation of patients with mechanical prosthetic valve obstruction. *Am J Cardiol*, 2009; 104: 1128-1134.
12. CHENOT F, MONTANT P, GOFFINET C *et al.* Evaluation of anatomic valve opening and leaflet morphology in aortic valve bioprosthesis by using MDCT: comparison with TTE. *Radiology*, 2010; 255: 377-385.
13. TESHIMA H, HAYASHIDA N, FUKUNAGA S *et al.* Usefulness of a MDCT scanner for detecting pannus formation. *Ann Thorac Surg*, 2004; 77: 523-526.
14. GRUNENFELDER J, PLASS A, ALKADHI H *et al.* Evaluation of biological aortic valve prostheses by dual source CT and anatomic measurements for potential transapical valve-in-valve procedure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2008; 7: 195-199.
15. TAYLOR AJ, CERQUEIRA M, HODGSON JM *et al.* ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 1864-1894.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Pradaxa : derniers résultats

L'étude ACTIVE publiée dans le *New England Journal of Medicine* a montré que parmi 100 000 patients présentant une fibrillation auriculaire non traitée, 4 500 auront un AVC s'ils ne reçoivent pas d'anticoagulant. Le dabigatran (Pradaxa) à la dose de 150 mg x 2/j permet de prévenir 3 490 AVC alors que les AVK n'en évitent que 2 920.

L'augmentation du risque hémorragique était bien sûr attendue comme avec toutes les molécules de cette classe thérapeutique. Dans l'étude RE-LY, le risque d'hémorragie fatale a été de 0,23 % sous dabigatran (0,33 % sous warfarine). Entre mars 2008 et octobre 2011, le laboratoire Boehringer Ingelheim a déclaré avoir enregistré 260 cas d'hémorragies fatales dans le monde, chiffre à rapprocher des plus de 400 000 patients traités dans le monde actuellement (soit environ 63 hémorragies fatales pour 100 000 patients-année). Toujours, en ce qui concerne le risque hémorragique, Pradaxa (110 et 150 mg deux fois par jour) diminue les hémorragies intracrâniennes (respectivement de -70 % et de -59 %) ainsi que les hémorragies menaçant le pronostic vital (respectivement de -33 % et de -20 %) versus les AVK bien contrôlés. Enfin, les derniers résultats présentés à l'AHA en novembre dernier ont montré, sur 4 600 patients de l'étude RELY opérés, qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque périopératoire avec les 2 dosages de Pradaxa comparativement à des patients bien contrôlés sous warfarine que ce soit pour une chirurgie d'urgence ou lourde.

Concernant les maladies cardiovasculaires, une analyse a été présentée à l'AHA montrant que le dabigatran augmentait la survenue d'infarctus du myocarde comparativement aux autres traitements (enoxaparine, placebo, warfarine). Une revue complète réalisée par Boehringer Ingelheim sur plus de 40 000 patients inclus dans 16 études cliniques ne confirme pas ces données. Un rapport a été soumis aux Autorités de santé et une publication dans une revue internationale est en préparation.

J.N.

D'après un communiqué de presse du Laboratoire Boehringer Ingelheim

Surveillance après traitement endovasculaire des anévrysmes de l'aorte abdominale

RÉSUMÉ : Le traitement des anévrysmes de l'aorte abdominale a été révolutionné par l'avènement des traitements endovasculaires, diminuant de deux tiers la mortalité périopératoire et offrant des résultats à long terme comparables à ceux de la chirurgie conventionnelle.

La surveillance de l'anévrysme et de la prothèse à court, moyen et long termes est cependant indispensable afin de prévenir les complications tardives qui vont de la thrombose à la rupture de l'anévrysme.

Dans la plupart des cas, le suivi des patients peut être réalisé une fois par an par échographie-Doppler, sous réserve d'une expertise suffisante de l'examineur et de la morphologie du patient.

Toute suspicion de complication devra donner lieu à un complément d'imagerie et à une consultation en milieu spécialisé.



→ **D. DANZER, J.P. BECQUEMIN**

Service de Chirurgie vasculaire,
CHU Henri-Mondor, CRETEIL.

Le traitement des anévrysmes de l'aorte abdominale connaît, depuis les années 90, une nouvelle ère avec le développement des techniques endovasculaires, et notamment les endoprothèses (EVAR) dont la première fut posée avec succès par Juan Parodi en 1990 à Buenos Aires [1].

Seul traitement reconnu comme efficace jusqu'alors pour mettre les patients à l'abri de la rupture, la technique originelle décrite par Charles Dubost [2] dans les années 50 qui consistait en une mise à plat et un remplacement chirurgical de l'anévrysme *via* une large laparotomie et un clampage aortique reste grevée d'une morbidité et d'une mortalité élevées. La mise en place d'une prothèse par voie endovasculaire permet de rendre le traitement moins invasif et, de ce fait, en diminue les complications périopératoires comme l'ont démontré de nombreuses études d'excellente qualité, avec une diminution de la mortalité précoce

de deux tiers comparativement à la chirurgie ouverte moderne [3].

Les défauts de jeunesse des premières générations d'endoprothèses ont fait naître un doute sur la durabilité de cette nouvelle méthode. Mais, en moins d'une décennie, les améliorations techniques et l'expérience acquise des différentes équipes ont permis d'obtenir des résultats comparables au long cours, en termes de morbidité et de mortalité, à ceux la chirurgie conventionnelle [4]. **C'est pourquoi cette technique est actuellement proposée de plus en plus souvent comme le traitement de choix par la plupart des équipes.**

Indications

L'applicabilité du traitement endovasculaire des anévrysmes de l'aorte dépend de nombreux facteurs, notamment anatomiques, afin d'en assurer le succès.

REVUES GÉNÉRALES

Vasculaire

Ne sont éligibles que les patients qui relèvent :

- d’une indication à un traitement curatif, c’est-à-dire les patients ayant un anévrisme dont le plus grand diamètre excède 50 mm (55 pour les Anglo-Saxons), présente une expansion rapide (> 5 mm en 6 mois, 1 cm par an) ou est symptomatique, et dont l’espérance de vie estimée est supérieure à 2 ans,
- des critères morphologiques permettant le passage et la fixation de l’endoprothèse (diamètre des vaisseaux iliaques, collet proximal et distal, tortuosités,...),
- et de la possibilité d’un suivi régulier. Ce suivi régulier à l’aide d’une imagerie adaptée est la condition *sine qua non* de la réussite du traitement endovasculaire qui est de protéger de la rupture les patients traités.

Ruptures et endofuites

Si les résultats à long terme de la chirurgie ouverte sont bien connus et ne requièrent qu’un suivi échographique occasionnel (tout les deux à cinq ans) justifié par la possible dilatation en amont ou en aval du remplacement des vaisseaux natifs, quelques décès par rupture tardive ont été décrits après mise en place “avec succès” d’endoprothèse. Le taux de rupture après EVAR se situant d’environ 1 % [5].

Les ruptures sont, pour la plupart, la conséquence de la persistance de pression dans le sac anévrysmal qui n’est pas totalement exclu de la circulation générale et est toujours alimenté par ce que l’on nomme des endofuites (EF). Ces endofuites sont définies par la persistance d’un flux sanguin situé en dehors de la lumière, mais dans l’anévrisme ou le vaisseau traité par l’endoprothèse. Elles sont classées en 5 types [6] :

- type I : non étanchéité des sites de fixation proximaux ou distaux,
- type II : réinjection du sac de l’anévrisme par des collatérales de ce dernier (artère mésentérique inférieure, lombaires, etc.),

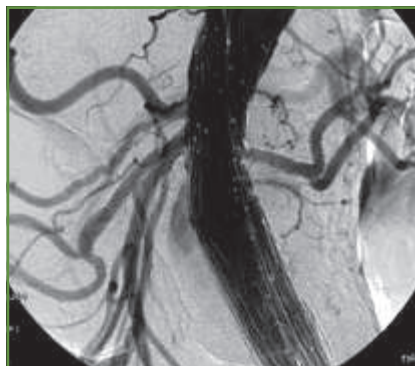


Fig. 1 : Angiographie peropératoire montrant un défaut d'étanchéité proximal.

- type III : déconnexion des composants de la prothèse (IIIa) ou fracture (IIIb),
- type IV : porosité du matériel composant la prothèse, surtout durant les 30 premiers jours,
- type V ou endotension : persistance d’une pression élevée dans le sac anévrysmal sans fuite visible se traduisant par une augmentation du volume de l’anévrisme.

>>> Les endofuites de types I et III peuvent être la conséquence d’un défaut de placement des sites de fixations proximaux ou distaux, raison pour laquelle l’imagerie préopératoire et la planification du matériel revêtent une importance primordiale (**fig. 1**). La prothèse peut migrer au cours du temps au niveau de la fixation proximale qui est soumise à des variations de pression et de diamètre, à raison de plus 30 millions de pulsations

par an. Le collet proximal et/ou les collets distaux peuvent également continuer à se dilater et désolidariser la prothèse. La modification de forme du sac anévrysmal au cours du temps peut aussi provoquer des migrations ou des plicatures des différents modules de la prothèse, entraînant déconnexions, ruptures du matériel ou thrombose. Ces fuites entraînent la mise sous pression systémique du sac anévrysmal et sont la cause la plus fréquente de rupture tardive souvent mortelle [7].

>>> Les endofuites de type II sont la conséquence de la non thrombose des collatérales couvertes par la prothèse (artère mésentérique inférieure, rénale accessoire, lombaire, iliaque interne dans certains cas) (**fig. 2**) ; c’est pourquoi certains auteurs embolisent de principe, sélectivement, avant ou pendant la procédure, les artères mésentériques inférieures dont le diamètre est significatif (en général supérieur à 4 mm) [8]. En règle générale, ne seront embolisées à titre “prophylactique” que les branches difficilement accessibles une fois la prothèse en place (artères rénales accessoires et iliaques internes). Mais le nombre de collatérales, ainsi que le diamètre circulant de l’aorte, semblent être des facteurs pronostiques défavorables [9], de même qu’une anticoagulation au long cours [10]. Lors d’endofuites de type II importantes, la pression dans le sac anévrysmal peut conduire à l’ac-

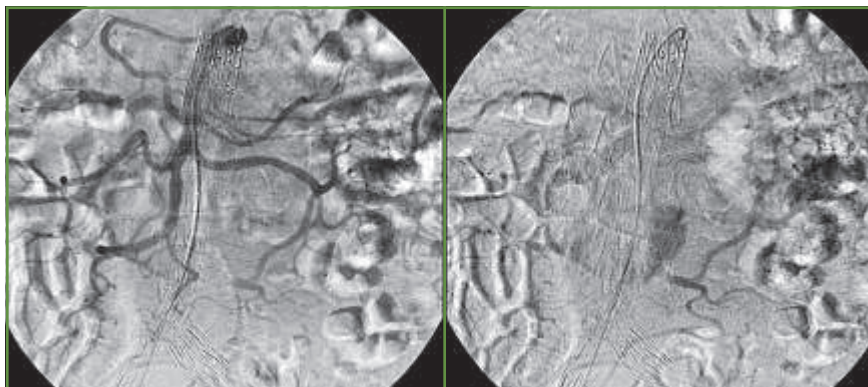


Fig. 2 : Angiographie mésentérique supérieure montrant en phase tardive la réinjection du sac anévrysmal par l’artère mésentérique inférieure.

croissement de la taille de l'anévrisme, voire, plus rarement, à sa rupture [11].

>>> **Les fuites de type IV** ne sont pratiquement plus observées avec les nouvelles générations de prothèse se scellant spontanément en moyenne au bout de 30 jours, une fois les pores de la membrane prothétique comblés par les dépôts fibrino-plaquettaire.

>>> **Quant aux fuites de type V** dont l'étiologie est incertaine, mais qui pourraient être la conséquence d'un sérome périprothétique, elles ont donné lieu à quelques cas de ruptures aortiques non fatales [12].

Le suivi des endoprothèses a donc pour but de repérer à temps les éventuelles endofuites ou les migrations afin de les traiter de manière préventive avant une éventuelle rupture. Les différents moyens d'imagerie s'attacheront à identifier toute endofuite, et notamment celles entraînant un accroissement significatif du sac anévrysmal (>6 mm en 6 mois ou plus de 1 cm en 1 an par rapport au diamètre préopératoire), toute sténose intra- ou post-prothétique ainsi qu'une éventuelle migration d'un des composants prothétiques.

Surveillance

La surveillance après la mise en place d'une endoprothèse comprend, de

manière quasi unanime, au moins un premier examen scanographique (angio-TDM dans la plupart des cas) postopératoire dans le mois qui suit, sauf contre-indication. En revanche, à moyen et long termes, la surveillance est aujourd'hui en pleine évolution compte tenu de l'amélioration des prothèses les rendant plus fiables, des coûts, des éventuelles complications, notamment rénales, entraînées par certaines modalités de suivi et de l'évolution naturelle des endofuites [13].

Historiquement, **le scanner injecté** était le *gold standard*. Cependant, l'immense majorité des auteurs s'accorde sur le type suivi lors de la pose sans complication d'une endoprothèse indemne d'endofuite lors des premiers contrôles. Des contrôles par écho-Doppler à 6 mois puis une fois par an semblent amplement suffisants une fois que le diamètre du sac anévrysmal a diminué de manière significative [14].

Pour la détection des endofuites, s'il n'est pas aussi sensible et spécifique que l'angio-scanner, l'écho-Doppler a néanmoins une excellente valeur prédictive négative (jusqu'à 94 % [15]) pour les fuites à haute pression que sont principalement les fuites de types I et III, mais il détecte aussi la plupart des fuites de type II (**fig. 3**). Le défaut de sensibilité de l'échographie ne semble pas avoir de



FIG. 3 : Echo-Doppler révélant une endofuite de type II à la partie antérieure du sac anévrysmal (haut).

conséquence réelle en pratique, puisque les fuites non visualisées sont celles qui ne requièrent pas de traitement, et n'ont pas de retentissement majeur sur la taille du sac anévrysmal [16, 17]. A noter que l'échographie donne des renseignements au moins aussi précis qu'un scanner en coupe axiale pour ce qui est de la taille de l'anévrisme [18]. Le caractère non invasif de l'écho-Doppler ainsi que son coût réduit et sa grande accessibilité en font l'outil de suivi idéal [19, 20] (**fig. 4**).



FIG. 4 : Mise en évidence d'une EF type II provenant d'une lombaire, signal biphasique au Doppler pulsé.

REVUES GÉNÉRALES

Vasculaire

POINTS FORTS

- ➞ Environ 15 % des malades traités par voie endovasculaire nécessiteront une intervention complémentaire.
- ➞ Une surveillance régulière au long cours est indispensable pour prévenir les complications.
- ➞ La surveillance peut être réalisée dans la plupart des cas par écho-Doppler.
- ➞ Toute complication doit être investiguée et traitée rapidement.

Cependant, si de nombreuses études sont en faveur de l'échographie, il convient de modérer notre enthousiasme car ces excellents résultats sont en partie dépendants de la qualité des échographistes. Les suivis dans le cadre d'études cliniques étant rarement superposables à la pratique quotidienne, le choix du type de suivi devra également être pesé en fonction des qualifications à disposition et de la morphologie du patient (la plupart des études retrouvent un taux d'examens de qualité insuffisante chez 2 % des malades même entre les mains d'opérateurs entraînés).

L'échographie avec produit de contraste est actuellement en cours d'évaluation, elle devrait pouvoir concurrencer le scanner avec des résultats très encourageants en termes de spécificité et de sensibilité, sans la moindre toxicité, et à un coût moindre que le scanner [21, 22].

L'imagerie par résonance magnétique, si elle est dotée d'une excellente sensibilité pour la détection des endofuites tout en étant dénuée de risque de rayonnement ionisant et de néphrotoxicité

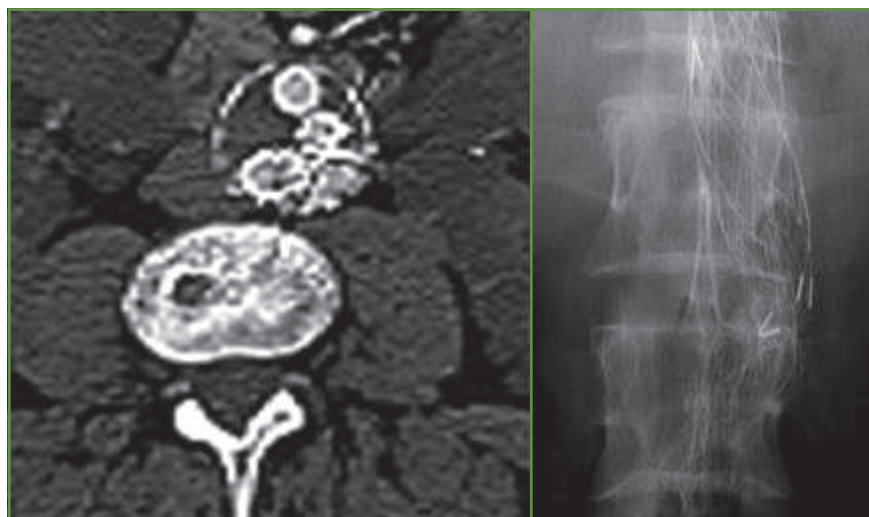


FIG. 5 : Scanner montrant la déconnexion du jambage gauche et la fuite de contraste. Radiographie conventionnelle montrant la déconnexion du jambage gauche.

n'est pas utilisée en routine tant pour des raisons de coût et de disponibilité que du fait de la présence de composés ferromagnétiques dans certains modèles d'endoprothèse (p. ex. Zenith Cook) qui, s'ils ne contre-indiquent pas l'examen, provoquent trop d'artefacts pour permettre une interprétation fiable. Les dernières générations de prothèses devraient cependant pallier ce défaut [23, 24].

En l'absence de complication, le suivi pourra se faire annuellement durant les quatre à cinq premières années, puis tous les deux ans et à vie, puisque une rupture même très tardive peut survenir [25]. Toute croissance significative du sac anévrysmal ou tout syndrome douloureux abdominal impose une imagerie, en règle général un angioscanner ou une artériographie.

La **détection des migrations**, certes de moins en moins fréquentes avec les nouvelles prothèses dont les systèmes de fixation sont plus fiables, est mal assurée par l'échographie avant l'apparition d'une fuite ou d'une occlusion. Le CT scan ou plus simplement des clichés radiologiques de face, de profil et en oblique sont plus performants (**fig. 5**).

Lors de la découverte et/ou la persistance d'une endofuite ou encore d'une migration, il est recommandé d'effectuer une imagerie précise afin de classer cette dernière. Pour les endofuites de type II, une surveillance régulière par écho-Doppler ou TDM se justifie, puisque ces dernières n'entraînent un accroissement de l'anévrysme que dans moins d'un quart des cas et se colmatent spontanément dans la moitié des cas [26, 27]. Les modalités de traitement sont diverses, allant de l'embolisation par voie intra-artérielle *via* les collatérales ou par ponction directe du sac anévrysmal à la ligature coelioscopique ou encore par conversion chirurgicale



FIG. 6 : Embolisation de l'artère mésentérique inférieure par cathétérisme suprasélectif *via* l'arcade de Riouan.

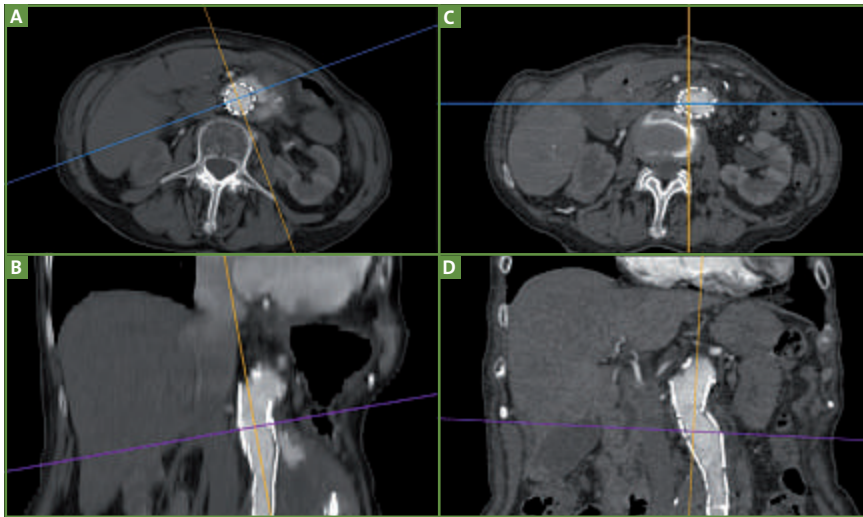


FIG. 7 : Fuite de type I avant (A et B) et après banding (C et D) chirurgical.

(fig. 6). Les endofuites de types I et III et/ou migrations exposent en revanche à un risque non négligeable de rupture et imposent une attitude agressive. Leur traitement est de principe interventionnel, endovasculaire ou chirurgical (embolisation, extension, *banding*, conversion...) (fig. 7).

Conclusion

La surveillance des endoprothèses fait partie intégrante du traitement des anévrysmes de l'aorte abdominale. Nous proposons un algorithme (*tableau I*) permettant d'aider le praticien dans la prise en charge des patients traités par voie endo-

vasculaire. Cet algorithme ne dispense pas du suivi spécialisé régulier, car toute mauvaise interprétation des examens peut entraîner des conséquences sérieuses pour le patient, si par exemple une fuite de type I était confondue avec une fuite de type II.

Les moyens d'imagerie, le matériel et l'expérience des opérateurs sont en constante évolution. De nombreux travaux sont en cours afin d'identifier les facteurs prédisposant aux complications, de proposer aux patients à faible risque un suivi allégé et de permettre une détection précoce chez les patients à risque élevé. A l'heure actuelle, une imagerie adaptée réalisée à intervalle régulier reste le *gold standard* pour tous les patients porteurs d'une endoprothèse.

Bibliographie

1. PARODI JC, PALMAZ JC, BARONE HD *et al.* Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg*, 1991 ; 5 : 491.
2. DUBOST C. Resection of an aneurysm of the abdominal aorta. *Arch Surg*, 1952 ; 64 : 405.
3. SAJID MS, DESAI M, HAIDER Z *et al.* Endovascular aortic aneurysm repair (EVAR) has significantly lower perioperative mortality in comparison to open Repair. A Systematic Review. *Asian J Surg*, 2008 ; 31 : 119-123.
4. SCHERMERHORN ML, O'MALLEY AJ, JHAVERI A *et al.* Endovascular vs. open repair of abdominal aortic aneurysms in the medicare population. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 464-474.
5. HARRIS PL, VALLABHANENI S, DEAGRANGES P *et al.* Incidence and risk factors of late rupture, conversion and death after endovascular repair of infrarenal aortic aneurysms. The EUROSTAR experience. *J Vasc Surg*, 2000 ; 32 : 739e49.
6. WHITE GH, YU W, MAY J *et al.* Endoleak as a complication of endoluminal grafting of abdominal aortic aneurysms : classification, incidence, diagnosis, and management. *J Endovasc Surg*, 1997 ; 4 : 152-168.
7. KELSO RL, LYDEN SP, BUTLER B *et al.* Late conversion of aortic stent grafts. *J Vasc Surg*, 2009 ; 49 : 589-595.
8. NEVALA T, BIANCARI F, H MANNINEN M *et al.* Inferior mesenteric artery embolization before endovascular repair of an abdominal aortic aneurysm : effect on type II

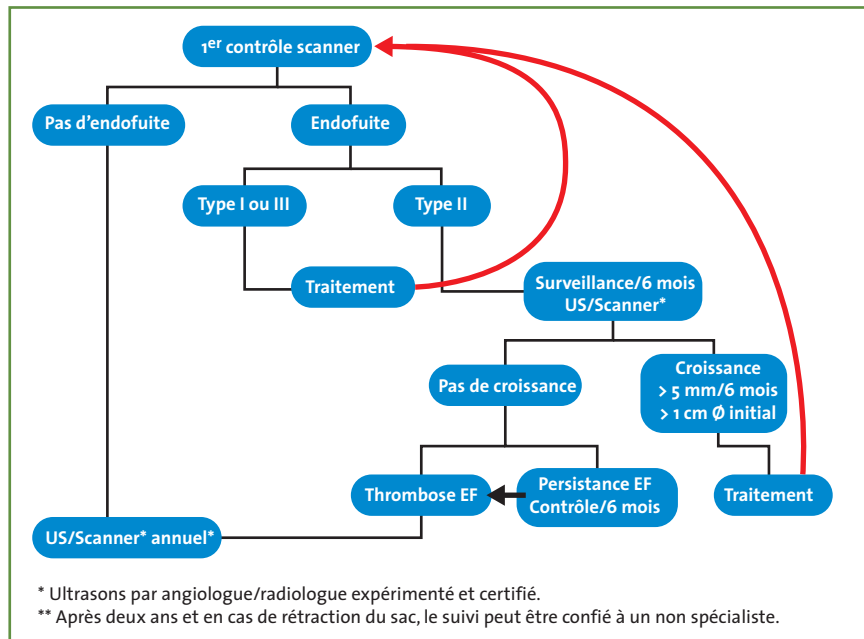


TABLEAU I : Protocole de suivi des endoprothèses.

REVUES GÉNÉRALES

Vasculaire

- endoleak and aneurysm shrinkage. *J Vasc Interv Radiol*, 2010; 21: 181-185.
9. ABULARRAGE CJ, CRAWFORD RS, CONRAD MF *et al.* Preoperative variables predict persistent type 2 endoleak after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg*, 2010; 52: 19-24.
 10. BOBADILLA JL, HOCH JR, LEVERSON GE. The effect of warfarin therapy on endoleak development after endovascular aneurysm repair (EVAR) of the abdominal aorta. *J Vasc Surg*, 2010; 52: 267-271.
 11. JONES JE, ATKINS M, BREWSTER DC *et al.* Persistent type 2 endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm is associated with adverse late outcomes. *J Vasc Surg*, 2007; 46: 1-8.
 12. KOUGIAS P, BISMUTH J, HUYNH TT *et al.* Symptomatic aneurysm rupture without bleeding secondary to endotension 4 years after endovascular repair of an abdominal aortic aneurysm. *J Endovasc Ther*, 2008; 15: 702-705.
 13. MILLS JL, DUONG ST, LEON LR *et al.* Comparison of the effects of open and endovascular aortic aneurysm repair on long-term renal function using chronic kidney disease staging based on glomerular filtration rate. *J Vasc Surg*, 2008; 47: 1141-1149.
 14. HOUBBALLAH R, MAJEWSKI M, BECQUEMIN JP. Significant Sac retraction after endovascular aneurysm repair is a robust indicator of durable treatment success. *J Vasc Surg*, 2010 Jul 15 ahead of print.
 15. MANNING BJ, O'NEILL SM, HAIDER SN *et al.* Duplex ultrasound in aneurysm surveillance following endovascular aneurysm repair: a comparison with computed tomography aortography. *J Vasc Surg*, 2009; 49: 60e5.
 16. SANDFORD RM, BOWN MJ, FISHWICK G *et al.* Duplex ultrasound scanning is reliable in the detection of endoleak following endovascular aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2006; 32: 537e41.
 17. ASHOKE R, BROWN LC, RODWAY A *et al.* Color duplex ultrasonography is insensitive for the detection of endoleak after aortic endografting: a systematic review. *J Endovasc Ther*, 2005; 12: 297-305.
 18. HAN SM, PATEL K, ROWE VL *et al.* Ultrasound-determined diameter measurements are more accurate than axial computed tomography after endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*, 2010; 51: 1381-1387.
 19. D'AUDIFFRET A, DESGRANGES P, KOBEITER DH *et al.* Follow-up evaluation of endoluminally treated abdominal aortic aneurysms with duplex ultrasonography: Validation with computed tomography. *J Vasc Surg*, 2001; 33: 42-50.
 20. MANNING BJ, O'NEILL SM, HAIDER SN *et al.* Duplex ultrasound in aneurysm surveillance following endovascular aneurysm repair: a comparison with computed tomography aortography. *J Vasc Surg*, 2009; 49: 60-65.
 21. MIRZA TA, KARTHIKESALINGAM A, JACKSON D *et al.* Duplex ultrasound and contrast-enhanced ultrasound versus computed tomography for the detection of endoleak after EVAR: systematic review and bivariate meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2010; 39: 418-428.
 22. CLEVERT DA, MINAIFAR N, WECKBACH S *et al.* Color duplex ultrasound and contrast-enhanced ultrasound in comparison to MS-CT in the detection of endoleak following endovascular aneurysm repair. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2008; 39 (1e4): 121e32.
 23. PITTON MB, SCHWEITZER H, HERBER S *et al.* MRI versus helical CT for endoleak detection after endovascular aneurysm repair. *AJR Am J Roentgenol*, 2005; 185: 1275-1281.
 24. VAN DER LAAN MJ, BARTELS LW, VIERGEVER MA *et al.* Computed tomography versus magnetic resonance imaging of endoleaks after EVAR. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2006; 32: 361-365.
 25. KELSO RL, LYDEN SP, BUTLER B *et al.* Late conversion of aortic stent grafts. *J Vasc Surg*, 2009; 49: 589-595.
 26. VEITH FJ, BAUM RA, OHKI T *et al.* Nature and significance of endoleaks and endotension: Summary of opinions expressed at an international conference. *J Vasc Surg*, 2002; 35: 1029-1035.
 27. RAYT HS, SANDFORD RM, SALEM M *et al.* Conservative management of type 2 endoleaks is not associated with increased risk of aneurysm rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009; 38: 718-723.

Renseignements:

jean-pierre.becquemin@hmn.aphp.fr

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Remboursement du Zilver PTX dans le traitement de l'AOMI

Le stent périphérique à élution médicamenteuse, Zilver PTX de la société Cook Medical, vient d'être inscrit sous nom de marque sur la liste des dispositifs médicaux remboursables (la liste LPPR). Le Zilver PTX permet de dilater l'artère et de la maintenir ouverte afin de rétablir la circulation tout en assurant l'administration ciblée d'un médicament – le paclitaxel – ayant pour effet de réduire le risque de resténose. Le paclitaxel adhère directement au stent. Son administration se fait donc sans recourir à un polymère, limitant les risques liés à sa présence, notamment la formation de thrombus et l'inflammation qui peuvent survenir avec un polymère.

Zilver PTX est remboursé pour le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable à des lésions (de longueur ≤ 14 cm) des artères fémoropoplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 9 mm, après échec de l'angioplastie par ballonnet.

J.N.

D'après un communiqué de presse de la société Cook Medical

CONGRÈS American Heart Association

ATLAS TIMI-51 : une molécule de plus dans le traitement du post-infarctus ?

RESUME : L'étude ATLAS TIMI-51 est un essai contrôlé, randomisé, contre placebo, en double-aveugle et multicentrique ayant inclus 15 526 patients, dont le but est d'évaluer l'apport du rivaroxaban, un anti-Xa administré par voie orale, en complément du traitement conventionnel chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu.

Cette étude démontre une réduction significative du taux de MACE chez les patients recevant le rivaroxaban à la dose de 2,5 mg x 2/j ou de 5 mg x 2/j (2 groupes traités, un groupe placebo sans cross-over entre les groupes) en comparaison avec le groupe placebo au prix d'un surrisque hémorragique proportionnel à la posologie utilisée, sans augmentation significative du taux d'hémorragies fatales.

La place du rivaroxaban au sein de notre arsenal thérapeutique reste toutefois à préciser à l'heure du développement de nouveaux antiagrégants plaquettaires toujours plus puissants, associés eux aussi à un excès d'hémorragies.



→ **M. LAINE,
F. PAGANELLI,
L. BONELLO**

Service de cardiologie
interventionnelle et soins intensifs,
CHU Nord, MARSEILLE.

L'étude ATLAS TIMI-51 conduite par JL Mega *et al.* est un essai visant à démontrer l'efficacité du rivaroxaban chez les patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu (SCA) avec ou sans sur-décalage du segment ST [1]. Le traitement de nos patients ayant présenté un SCA comporte la plupart du temps une bi-antiagrégation plaquettaire (aspirine et inhibiteur du récepteur P2Y₁₂) qui sera maintenue 12 mois en association à un bêtabloquant, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II), une statine et parfois un antagoniste du récepteur de l'aldactone en cas de dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 40 %) associée à des signes congestifs. Cette ordonnance, sur laquelle figurent des molécules ayant démontré leur efficacité sur la réduction de critères durs tels que la mortalité, la récurrence d'infarctus ou encore la survenue d'accident vasculaire

cérébral ne protège nos patients que de façon incomplète (10-12 % d'événements à un an) [2, 3].

L'anticoagulation, quant à elle, incontournable à la phase aiguë d'un SCA, n'est pour l'heure pas recommandée au long cours, en dépit d'un état d'hypercoagulabilité persistant à distance de l'événement aigu, du fait d'un surrisque hémorragique observé avec l'association antivitamine K/antiagrégants plaquettaires [4]. De nouveaux anticoagulants oraux sont disponibles depuis plusieurs mois dans le cadre de la prévention des événements thrombo-emboliques de la chirurgie orthopédique du membre inférieur : anti-Xa (rivaroxaban-Xarelto) ou inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran-Pradaxa). Ces molécules ont une sécurité d'utilisation et une efficacité supérieures aux AVK et pourraient donc représenter une avancée thérapeutique pour les patients coronariens.

CONGRÈS American Heart Association

L'essai ATLAS TIMI-51 avait pour but d'évaluer l'intérêt du rivaroxaban, en plus du traitement conventionnel, chez les patients ayant présenté un SCA. **Le critère primaire de jugement est un critère composite regroupant les décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde et la survenue d'un accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique).** Deux dosages ont été testés : 2 x 2,5 mg/j et 2 x 5 mg/j (pour mémoire, la dose recommandée dans la prévention de la maladie veineuse thrombo-embolique est de 10 mg/j en une seule prise).

Un grand essai multicentrique

ATLAS est un essai randomisé, contrôlé, contre placebo, en double-aveugle, multicentrique, regroupant 15 526 patients ayant présenté un SCA avec sur-décalage du segment ST (50,3 %), sans sur-décalage (25,6 %) ou un angor instable (24 %).

Notons que les patients âgés de moins de 55 ans devaient être diabétiques ou présenter un antécédent d'infarctus du myocarde en plus de l'événement index. Parmi les critères d'exclusion, figure la présence d'un antécédent d'accident vasculaire cérébral transitoire ou constitué chez les patients traités par bi-antiagrégation plaquettaire (celle-ci associant aspirine et clopidogrel ou ticlodipine, pas de trace de prasugrel ni de ticagrélor dans cette étude).

Il n'existe pas de différence significative concernant les caractéristiques de base des différents groupes ; on remarque cependant que seulement 9 % des patients sont âgés de plus de 75 ans, que la population féminine ne représente que 25 % des inclusions et que la clairance de la créatinine moyenne est de 85 mL/mn. Il s'agit donc d'une population assez différente de celle qui occupe nos lits de soins intensifs cardiologiques...

Notons également que 93 % des patients recevaient une thiénopyridine dont la durée moyenne de prescription était de 13,3 mois. Concernant la durée moyenne du traitement par rivaroxaban/placebo, celle-ci était de 13,1 mois.

Une réduction de la mortalité au prix d'un surrisque hémorragique

Le rivaroxaban réduit la fréquence de survenue du critère primaire en comparaison au placebo : 8,9 % vs 10,7 %

(IC 95 % : 0,74-0,96 ; $p = 0,008$) (**fig. 1**). Une analyse des événements composant le critère primaire met en évidence une réduction du taux de décès d'origine cardiovasculaire ($p = 0,04$) et d'infarctus du myocarde ($p = 0,047$), sans réduction du taux d'accidents vasculaires cérébraux ($p = 0,25$). On observe également une réduction du taux de thromboses de stent (2,3 vs 2,9 % ; IC 95 % : 0,51-0,93 ; $p = 0,02$) (**fig. 2**). Concernant l'analyse des événements en fonction de la dose de rivaroxaban administrée, on constate que les deux dosages

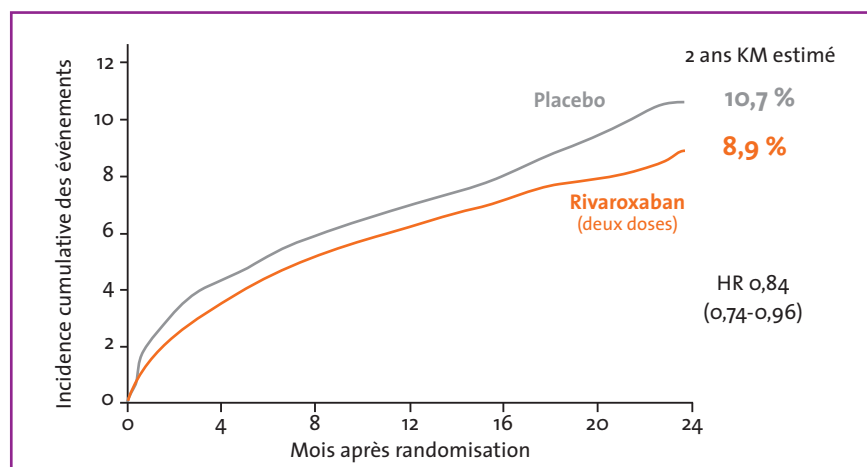


FIG. 1 : Résultats de l'étude ATLAS TIMI-51 sur le critère primaire d'efficacité (décès CV/IDM/AVC).

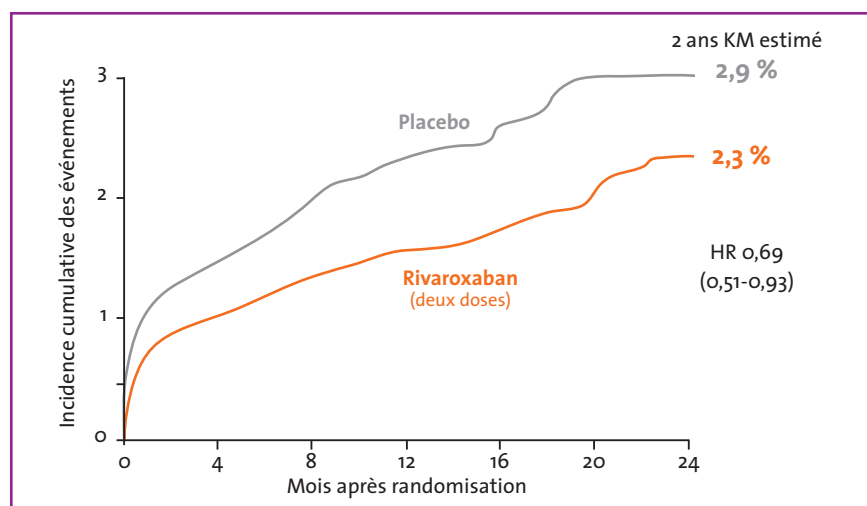


FIG. 2 : Résultats de l'étude ATLAS TIMI-51 sur la thrombose de stent.

réduisent le taux de survenue du critère primaire: 9,1 % vs 10,7 %; IC 95 % : 0,72-0,97; $p = 0,02$) pour la dose de 2,5 mg et 8,8 % vs 10,7 % (IC 95 % : 0,73-0,98; $p = 0,03$) pour le groupe recevant 5 mg x 2/j.

Le groupe recevant le rivaroxaban à la posologie de 2,5 mg bénéficie d'une réduction du risque de décès d'origine cardiovasculaire: 2,7 % vs 4,1 %; IC 95 % : 0,51-0,86; $p = 0,002$) et même de la mortalité toute cause: 2,9 % vs 4,5 %; IC : 0,53-0,87; $p = 0,002$) (**fig. 3**). Il n'existe cependant pas de réduction de la mortalité dans le groupe traité à la dose de 5 mg en comparaison avec le groupe placebo.

Cette réduction du risque d'événement thrombotique et de la mortalité se fait, comme on pouvait s'y attendre, au prix d'une majoration du risque hémorragique (non lié au pontage): 2,1 % vs 0,6 % en comparaison avec le placebo (IC 95 % : 2,46-6,38; $p < 0,001$) et cela quelle que soit la dose de rivaroxaban reçue ($p < 0,001$ pour les deux posologies). Une analyse plus précise des complications hémorragiques révèle qu'il s'agit d'une augmentation du taux de saignements mineurs ($p = 0,003$), des hémorragies nécessitant une prise en charge médicale ($p = 0,009$), mais pas des hémorragies fatales ($p = 0,66$) quel que soit le sous-groupe de patient analysé.

Il n'existe pas de différence significative concernant le taux d'hémorragies globales entre les deux groupes de patients traités par rivaroxaban: 1,8 % vs 2,4 % ($p = 0,12$). On remarque cependant une diminution du taux d'hémorragies mineures dans le groupe 2,5 mg en comparaison avec le groupe 5 mg ($p = 0,046$) ainsi qu'une réduction des hémorragies nécessitant une prise en charge médicale ($p < 0,001$) et des hémorragies fatales ($p = 0,04$).

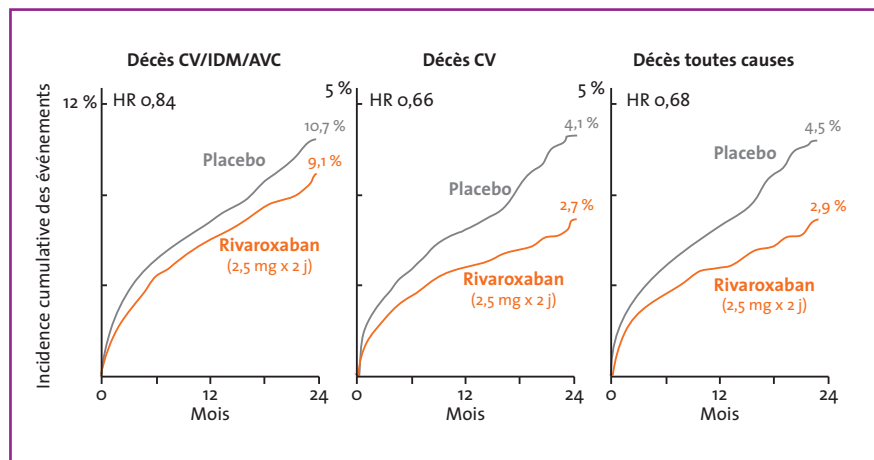


FIG. 3 : Résultats de l'étude ATLAS TIMI-51. Critères d'efficacité de la posologie 2,5 mg x 2/j.

Concernant les autres critères de tolérance, il n'existe pas de différence entre les différents groupes, notamment sur le plan de l'hépatotoxicité (reproche fait à son époque au ximélagatran, un anti-IIa ayant démontré une réduction des MACE, mais dont le développement a dû être interrompu).

Un bel essai, mais qui a ses limites

Comme nous l'avons vu, les caractéristiques démographiques de la population de cette étude sont quelque peu différentes de celles des patients que nous traitons chaque jour. Leur répartition géographique peut également nous interpeller: 39 % en Europe de l'Est, 21 % en Asie, et seulement 14 % en Europe de l'Ouest, et 5 % aux Etats-Unis. La prise en charge globale de la maladie n'étant pas rigoureusement identique d'une région du monde à l'autre, il peut parfois être délicat d'extrapoler les résultats de ce type d'étude à nos patients.

Par ailleurs, nous savons qu'environ 60 % des patients de cette étude ont bénéficié d'une revascularisation (pontage ou angioplastie), mais l'on ignore si le rapport angioplastie/

pontage est identique dans les deux groupes. Les auteurs ne fournissent pas non plus de détails concernant le nombre de vaisseaux traités en moyenne dans les deux groupes, ni sur le nombre de stents utilisés, ni sur leurs types (actifs ou nus). Un biais de recrutement à ce niveau ne peut donc totalement être exclu.

Quid de nos patients ?

Devons-nous dès à présent rajouter le rivaroxaban à l'ordonnance de sortie de nos patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu ? Des questions se posent encore. Tout d'abord, quelle dose de rivaroxaban devrait être utilisée ? Probablement 2,5 mg x 2/jour: il s'agit de la seule posologie réduisant la mortalité et, qui plus est, avec un risque hémorragique moindre. On peut par ailleurs s'étonner que la posologie la plus forte ne réduise pas davantage les MACE (elle fait même moins bien dans cette étude). Une énigme que les auteurs expliquent par la présence d'un plus grand nombre d'hémorragies fatales (sans qu'il y ait de différence significative entre les deux groupes) et d'hémorragies non fatales, celles-ci pouvant avoir un effet indirect négatif sur les événements ischémiques.

CONGRÈS American Heart Association

POINTS FORTS

- ➞ Essai contrôlé comparant le rivaroxaban faible dose (2 x 2,5 mg/j ou 2 x 5 mg/j) au placebo en plus du traitement conventionnel chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu.
- ➞ Réduction significative du taux de survenue du critère primaire (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) avec les deux dosages.
- ➞ Seul le groupe traité par 2,5 mg voit son taux de mortalité réduit de façon significative.
- ➞ Augmentation du taux d'hémorragies non fatales quelle que soit la posologie de rivaroxaban.
- ➞ Résultats rassurants pour les patients relevant à la fois d'une bithérapie antiagrégante et d'un traitement anticoagulant au longs cours.

Au vu de cette étude, il aurait semblé licite de proposer le rivaroxaban à la posologie la plus faible (2,5 mg x 2/j) chez des patients sélectionnés, à bas risque hémorragique (sujets jeunes, absence d'antécédent d'accident vasculaire cérébral...). Or il s'agit la plupart du temps de patients bénéficiant d'une revascularisation par angioplastie et qui reçoivent en guise d'inhibiteur du récepteur P2Y₁₂ le prasugrel ou prochainement le ticagrelor, deux molécules n'ayant pas encore été testées en association avec

le rivaroxaban dans cette indication. Des études devront donc être réalisées en ce sens, mais il est possible que le bénéfice apporté par le rivaroxaban sur les événements ischémiques soit réduit chez les patients traités par ces nouvelles molécules, le risque hémorragique étant quant à lui très probablement accru.

Même si nous nous apprêtons à vivre une véritable révolution dans la prise en charge de la fibrillation atriale et de la maladie veineuse thrombo-embolique

grâce à l'arrivée des anti-Xa et des anti-thrombines oraux, la place du rivaroxaban dans notre arsenal thérapeutique chez le patient ayant présenté un syndrome coronarien aigu reste encore à préciser. Pour autant, cette étude permet d'ores et déjà de nous rassurer quant à l'utilisation des nouveaux anticoagulants en association à la bithérapie antiagrégante chez les patients en FA ou relevant d'un traitement anticoagulant.

Bibliographie

1. MEGA JL, BRAUNWALD E, WIVIOTT SD *et al.* Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1112277.
2. WALLENTIN L, BECKER RC, BUDAJ A *et al.* Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1045-1057.
3. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, MC CABE CH *et al.* Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2001-2015.
4. MERLINI PA, BAUER KA, OLTRONA L *et al.* Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation*, 1994; 90: 61-68.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Accueil

Dossiers

Articles

Revue de presse

Formation

Recommandations

Congrès

Passerelles

Version Premium

www.realites-cardiologiques.com

Une version premium du site vous est réservée avec un contenu spécifique, très riche.

Inscrivez-vous et surfez en toute liberté en découvrant toutes les fonctionnalités du site.

Inscription gratuite

Les flux

Abonnez-vous directement aux flux d'informations et vous serez régulièrement avertis de la publication sur le site des articles dans les sous-spécialités qui vous intéressent particulièrement.

Abonnez-vous gratuitement aux flux sur
www.realites-cardiologiques.com

Les cours de Réalités Cardiologiques

Dans la rubrique Formation, le site vous propose des

Cours d'Echocardiographie

Quatre cours sont actuellement en ligne :

- Evaluation des pressions de remplissage ventriculaire gauche.
- Evaluation de la morphologie et de la fonction systolique du ventricule gauche.
- Evaluation d'une insuffisance aortique.
- Evaluation d'une insuffisance mitrale.

Cette rubrique est coordonnée par Catherine Meuleman et Ariel Cohen, Service de Cardiologie de l'hôpital Saint-Antoine à Paris.

**L'accès aux Cours nécessite
une inscription Premium, totalement gratuite**

La webothèque de Réalités Cardiologiques

La webothèque de Réalités Cardiologiques se construit progressivement. Vous pourrez y retrouver des films expliquant les principales techniques de Cardiologie.

Trois films sont actuellement en ligne :

- L'implantation percutanée transfémorale d'une bioprothèse aortique, film réalisé dans le Service de Cardiologie du Pr Hélène Eltchaninoff de l'hôpital Charles Nicolle à Rouen.
- Techniques ablatives dans la FA, film réalisé dans le service de Cardiologie de l'hôpital Lariboisière à Paris, sous la direction de F. Extramiana.
- Bilan scanner avant et après TAVI, film réalisé dans le service de Radiologie de l'hôpital Charles Nicolle à Rouen, sous la direction de J.N. Dacher.

**L'accès à la Webothèque nécessite
une inscription Premium, totalement gratuite.**



CONGRÈS American Heart Association

PALLAS: la dronédarone, pour quels patients ?

*“Dieu est vivant et en bonne santé.
Il est actuellement au travail sur un projet moins ambitieux.”*

Roger Minne

RÉSUMÉ : L'étude PALLAS a été conduite pour évaluer si un antiarythmique, la dronédarone, pouvait améliorer le pronostic de patients ayant une fibrillation atriale (FA) permanente et une cardiopathie.

Elle a dû être arrêtée avant son terme car elle a montré que ce traitement multiplie précocement et en moyenne par deux les principaux événements cardiovasculaires évalués.

Son résultat va à l'encontre d'une étude précédente, l'étude ATHENA, qui avait montré un bénéfice clinique de cette molécule chez des patients ayant une FA paroxystique, soit sans cardiopathie, soit avec une cardiopathie peu évoluée.



→ F. DIEVART
Clinique Villette,
DUNKERQUE.

PALLAS : une histoire simple

1. Objectif

L'étude PALLAS est un essai thérapeutique assez simple. Il avait comme objectif de répondre à une question : est-ce qu'un antiarythmique, la dronédarone, ayant permis de diminuer le risque d'événements cardiovasculaires chez des patients ayant une FA paroxystique (dans l'étude ATHENA) peut avoir le même effet chez des patients ayant une FA permanente et une cardiopathie ?

2. Méthode

L'étude a été conduite en double aveugle contre placebo, la posologie de la dronédarone étant la même que celle utilisée dans l'étude ATHENA, soit 400 mg deux fois par jour.

Les critères d'inclusion dans l'étude PALLAS étaient :

- une FA permanente depuis au moins 6 mois,
- un âge au moins égal à 65 ans,
- et au moins un facteur de risque supplémentaire parmi les suivants : antécédent de maladie coronaire ou d'artériopathie périphérique, antécédent d'AVC ou AIT, hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'année précédant la randomisation ou FEVG $\leq 40\%$, ou âge ≥ 75 ans avec diabète et hypertension.

Les principaux critères d'exclusion étaient : une insuffisance cardiaque sévère (classe IV de la NYHA ou classe III instable), une bradycardie $< 50/\text{min}$ ou un QTc > 500 ms.

Le critère primaire d'évaluation était un critère composé comprenant les

AVC, infarctus du myocarde, embolies systémiques et décès de cause cardiovasculaire.

L'objectif était d'évaluer, avec une puissance de 90 %, si le traitement évalué pouvait réduire de 20 % l'incidence des événements du critère primaire. Jugeant que le taux d'événements du critère primaire serait de 4,5 % par an, il a été calculé qu'il fallait inclure 10 800 patients pour juger de la validité d'un résultat comprenant 844 événements du critère primaire.

3. Résultats

Il aura hélas fallu moins d'un an pour connaître la réponse à la question évaluée par l'étude PALLAS : de juillet 2010 à juillet 2011, dates séparant l'inclusion des premiers patients et celle où l'étude a été prématurément arrêtée alors que 3 236 patients seulement avaient été inclus. Le suivi moyen a été de 3,5 mois en valeur médiane.

Et pour cause, même si les nombres absolus d'événements peuvent paraître relativement faibles (par exemple 62 événements du critère primaire), l'incidence de quasiment tous les événements évalués a été multipliée par 2 dans le groupe ayant reçu la dronédarone, y compris les décès toutes causes, les AVC et les morts subites, qui, elles, ont été multipliées par 3. L'augmentation du risque de survenue des événements a été très précoce, dès le premier mois (*fig. 1, 2 et 3*).

Élément paradoxal, les analyses en sous-groupes n'ont mis en évidence aucune différence d'effet du traitement quel que soit le sous-groupe considéré, et notamment quelle que soit la gravité de la situation clinique (FEVG < 40 % ou non, insuffisance en stade II ou III ou non, diabète ou non, CHADS2 > 2 ou non, HVG ou

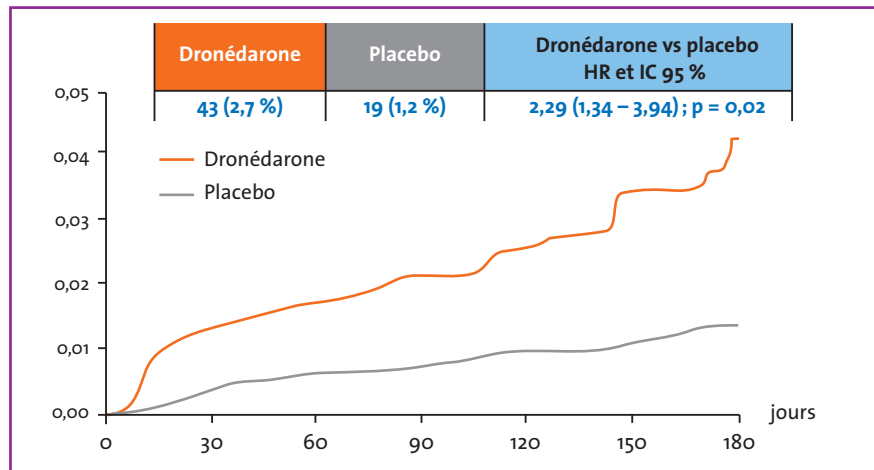


FIG. 1 : Résultats de l'étude PALLAS : AVC, embolies systémiques, IDM ou décès CV.

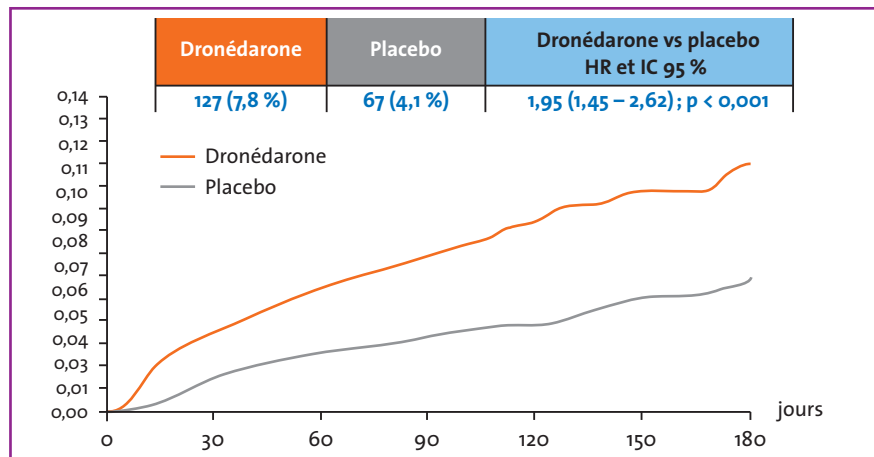


FIG. 2 : Résultats de l'étude PALLAS : Hospitalisation pour cause cardiovasculaire ou décès.

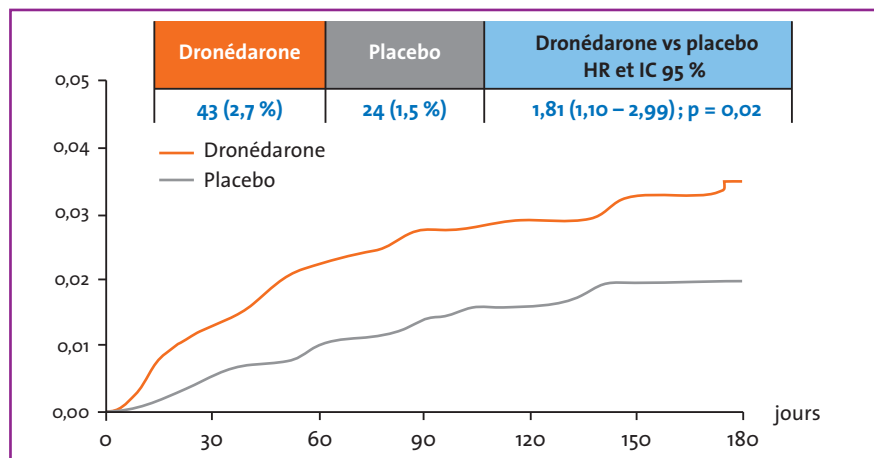


FIG. 3 : Résultats de l'étude PALLAS : Hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

CONGRÈS American Heart Association

non, antécédent d'AVC ou non, durée de la FA) et quels que soient les traitements associés (bêtabloquants ou non, digoxine ou non, anticoagulants ou non).

Encore plus paradoxal, concernant certains critères intermédiaires d'efficacité de la dronédarone, il a été constaté à 1 mois qu'il y avait dans le groupe ayant reçu la dronédarone par rapport au groupe sous placebo et de façon significative: plus de patients ayant un rythme redevenu sinusal (3,5 % vs 1,4 %) et une diminution significative de la pression artérielle systolique (-3,7 mmHg vs -1,7 mmHg), éléments plutôt favorables au traitement.

Le saviez-vous ?

Pallas est une épiclèse d'Athéna, c'est-à-dire une épithète accolée à son nom pour préciser l'aspect de la déesse vénérée. Pallas Athénée est Athéna déesse de la sagesse, protectrice des sciences et des arts.

La dronédarone : une histoire pas si simple

Depuis 2009, la dronédarone est commercialisée dans 37 pays dans le monde. Mi-2011, il a été estimé qu'elle avait été prescrite à plus de 440 000 patients et qu'en novembre 2011, 9 000 patients en recevaient en France où elle était commercialisée depuis le 25 octobre 2010.

L'histoire de la dronédarone est complexe, faite d'espoirs et de déceptions, mais aussi d'analyses contradictoires du dossier d'évaluation.

La dronédarone est un antiarythmique du groupe III de la classification de Vaughan-Williams (inhibiteurs de canaux potassiques entrants), groupe qui comprend l'amiodarone, le brety-

lium, le sotalol, mais aussi les molécules suivantes: bunaftine, dofetilide, ibutilide, nifekalant, tedisamil et vernakalant.

1. Les objectifs du programme de développement de la dronédarone

La dronédarone a été développée pour le traitement de la FA, c'est-à-dire essentiellement la prévention des récurrences, mais aussi pour le contrôle de la fréquence cardiaque en cas de FA permanente. Son développement avait comme objectif de démontrer son efficacité et sa bonne tolérance, notamment afin de devenir le traitement de choix face à l'amiodarone. Elle a été évaluée dans un programme d'études ayant des objectifs complémentaires et successifs, certaines de ces études ayant été directement demandées par des agences d'enregistrement en Europe ou en Amérique du Nord. Les objectifs de ces études étaient de :

- démontrer qu'elle permet de **maintenir le rythme sinusal** chez les patients en fibrillation atriale paroxystique: ce fut l'objectif des études DAFNE, ADONIS et EURIDIS effectuées contre placebo et DIONYSOS effectuée contre l'amiodarone;
- démontrer qu'elle peut **ralentir la fréquence ventriculaire chez les patients en FA**: ce fut l'objectif de l'étude ERATO;
- démontrer qu'elle peut **améliorer le pronostic** de patients ayant une fibrillation atriale paroxystique avec une insuffisance cardiaque (étude ANDROMEDA) et sans insuffisance cardiaque (étude ATHENA), et celui de patients ayant une FA permanente (étude PALLAS).

>>> La prévention des récurrences de FA

Le résultat de l'étude DAFNE (publiée en 2003) ayant inclus 142 patients venant d'avoir une cardioversion a montré que la dronédarone était signifi-

cativement plus efficace que le placebo pour maintenir le rythme sinusal. En 2007, les résultats des études EURIDIS (612 patients inclus) et ADONIS (625 patients inclus) confirmaient l'efficacité de la dronédarone en termes de prévention de récurrence de FA.

Au terme de ces études conduites contre placebo, et après une demande d'enregistrement, l'Agence européenne du médicament a demandé que soit effectué un essai du même type, mais contre l'amiodarone. Ce fut l'étude DYONISOS qui a été conduite chez 504 patients et a montré une efficacité supérieure de l'amiodarone à prévenir les récurrences de FA, mais une meilleure tolérance de la dronédarone, sans différence significative toutefois concernant ce critère au terme d'un an de suivi.

>>> Le contrôle de la fréquence cardiaque en cas de FA permanente

Les résultats de l'étude ERATO (publié en 2008) ont démontré que la dronédarone, par rapport au placebo, peut diminuer en 15 jours en moyenne de 11,7 battements par minute la fréquence cardiaque de patients ayant une FA permanente. Cette étude n'a inclus que 174 patients avec un suivi moyen de 15 jours.

>>> La tolérance et l'efficacité clinique au-delà de l'effet anti-arythmique

L'étude ANDROMEDA a été conduite sur demande de la FDA américaine. Il s'agissait d'évaluer la dronédarone chez 1 000 patients ayant une insuffisance cardiaque et ayant ou non des antécédents de troubles du rythme. Cette étude a été prématurément interrompue du fait d'un excès de mortalité totale, significative dès le 2^e mois de suivi moyen.

Une demande d'enregistrement a alors été faite auprès de la FDA pour la prévention des récurrences de FA (excluant

les patients ayant une insuffisance cardiaque), mais, du fait des résultats de l'étude ANDROMEDA, et afin de mieux évaluer le profil de sécurité de la dronédarone, l'étude ATHENA a été débutée. Cette étude avait comme objectif d'évaluer si la dronédarone peut réduire la mortalité toutes causes et les hospitalisations cardiovasculaires chez des patients ayant une FA non permanente garantie par l'enregistrement d'un rythme sinusal documenté par un ECG dans les 6 mois précédant l'inclusion. Les critères d'inclusion comprenaient : un âge au moins égal à 70 ans, ou une hypertension artérielle traitée par au moins deux classes antihypertensives, ou un diabète, ou un antécédent d'AVC ou d'AIT ou d'embolie systémique, ou un diamètre de l'oreillette gauche au moins égal à 50 mm ou une FEVG inférieure à 40 %. Alors que près de la moitié des patients avaient été inclus, le protocole a été amendé concernant les critères d'inclusion en y ajoutant : les patients d'au moins 75 ans avec ou sans facteurs de risque associés.

Cette étude a montré une réduction significative des événements du critère primaire sous dronédarone, effet essentiellement dû à la réduction significative des hospitalisations cardiovasculaires.

2. Les suites du dossier

Ce dossier d'évaluation clinique ayant permis de mieux préciser le rapport bénéfice/risque de ce nouvel antiarythmique a alors eu plusieurs prolongements :

- le premier a été d'évaluer les indications et la place possible dans la stratégie thérapeutique : prévenir les récidives de FA seulement, ou en plus, contrôler la fréquence cardiaque dans la FA permanente, ou en plus, prévenir des événements cardiovasculaires chez les patients ayant une FA ?

- le second a été de recueillir les données de sécurité lors d'une utilisation à large échelle ;

- enfin, le troisième a été d'évaluer si d'autres études pouvaient augmenter les indications potentielles de la molécule.

>>> Les indications lors de l'enregistrement

La première demande d'enregistrement aux Etats-Unis date de 2005. Mais ce n'est qu'à partir de 2009 que le laboratoire développant la molécule a pu présenter un dossier ayant répondu aux principales demandes successives des agences avec un atout utile, l'étude ATHENA, première étude, notamment par son ampleur, ayant permis d'évaluer un antiarythmique sur le pronostic de patients ayant une FA paroxystique.

Aux Etats-Unis, la FDA a eu une analyse du dossier ayant permis une commercialisation de la dronédarone à partir de juillet 2009 avec l'indication suivante : *“La dronédarone est un antiarythmique indiqué pour réduire le risque d'hospitalisation cardiovasculaire chez les patients ayant une fibrillation auriculaire ou un flutter auriculaire paroxystique ou persistant, avec un épisode récent de fibrillation/flutter et associé à des facteurs de risque cardiovasculaire (c'est-à-dire : âge > 70 ans, HTA, diabète, antécédent d'AVC, diamètre de l'OG > 50 mm ou FEVG < 40 %), qui sont en rythme sinusal ou qui vont avoir une cardioversion”*. Elle est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque en stade IV ou en insuffisance cardiaque symptomatique avec une décompensation récente. La FDA reconnaît donc comme valides les résultats de l'étude ATHENA.

En Europe, et notamment en France, l'indication potentielle pouvant résulter de l'étude ATHENA ne sera

pas retenue. Le motif principalement évoqué (page 45 du rapport de l'*European public assessment report* ou EPAR) et repris en France par la commission de transparence du 2 juin 2010 est le suivant : La réduction du risque d'hospitalisation dans l'étude ATHENA n'est pas expliquée. La moitié des hospitalisations ont été liées à des FA et les durées et les causes exactes de ces hospitalisations (cardioversion, problème de prise en charge de l'arythmie...) ne sont pas connues dans la mesure où elles n'ont pas été collectées lors de l'admission à l'hôpital de ces patients. De plus, les hospitalisations ne peuvent être utilisées comme critère de substitution dans l'évaluation. L'indication principalement retenue sera donc celle d'un *“antiarythmique permettant de prévenir les récidives de FA ou de ralentir la fréquence cardiaque en cas de FA non permanente”*.

Dans ce contexte, les arguments de l'Agence européenne du médicament (EMA) pour ne pas retenir les résultats de l'étude ATHENA dans l'indication sont utiles à rappeler. L'EMA dans son rapport précise, concernant l'étude ATHENA, *“... l'atteinte de la significativité concernant le critère primaire a été principalement le fait de la réduction de la première hospitalisation cardiovasculaire. Il n'y a pas eu d'effet significatif sur la mortalité totale. La moitié des hospitalisations a été due à des raisons en rapport avec la FA...”*. Ces résultats vérifient donc positivement l'efficacité de la dronédarone comme antiarythmique avec, de ce fait, une réduction des hospitalisations en rapport avec la FA. Il est donc pris en compte le fait que la réduction des hospitalisations en rapport avec une FA est pertinente cliniquement, pouvant être associée à une réduction d'événements pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Cependant, le nombre d'événements tels les AVC/AIT et l'insuffisance

CONGRÈS American Heart Association

cardiaque a été faible, de même que la différence absolue par rapport au placebo. Il ne peut pas être établi sur la base de l'étude ATHENA que les hospitalisations cardiovasculaires peuvent être utilisées comme un critère intermédiaire pour le pronostic, de même qu'il ne peut être établi que d'autres effets que les effets anti-arythmiques sont coresponsables des effets constatés de la dronédarone. De même, il ne peut pas être automatiquement assumé que d'autres anti-arythmiques efficaces pourraient procurer une même réduction des hospitalisations, car cela n'a pas été étudié.

Le Comité des Médicaments à usage Humain (CHMP) a donc considéré qu'il ne pouvait inclure ces résultats dans l'indication de la molécule car ils peuvent être la conséquence directe de l'effet antiarythmique (effet stipulé au paragraphe 5.1)... *"Pendant l'étude, la dronédarone a significativement réduit l'incidence des décès cardiovasculaires, critère secondaire de l'étude, et comparativement au placebo (2,8 vs 4,0 %). La réduction des décès cardiovasculaires avec la dronédarone à 400 mg deux fois par jour a été principalement due à une réduction de l'incidence des morts subites et des AVC, mais les incidences ont été faibles et justifient une nouvelle évaluation..."*

>>> La prise en compte des résultats de l'étude ATHENA dans les recommandations pour la prise en charge de la FA

En septembre 2010, la Société européenne de cardiologie et, début 2011, l'*American Heart Association* ainsi que l'*American College of Cardiology* ont proposé de nouvelles recommandations pour la prise en charge de la FA. Dans ces recommandations, et probablement du fait des résultats de l'étude ATHENA, la dronédarone a une place de choix et souvent comme

antiarythmique de première intention selon l'existence ou non d'une cardiopathie sous-jacente et selon son type.

Dans les recommandations nord-américaines, la dronédarone apparaît avec la recommandation suivante de niveau IIa: *"La dronédarone est une option raisonnable pour diminuer les hospitalisations pour des événements cardiovasculaires chez les patients ayant une FA paroxystique ou après la cardioversion d'une FA persistante. La dronédarone peut être débutée chez des patients non hospitalisés (niveau de preuve: B)"*.

Dans les recommandations européennes, la dronédarone fait partie des traitements à proposer pour le contrôle du rythme cardiaque au long cours (classe 1, niveau de preuve A). La dronédarone peut aussi être envisagée pour réduire les hospitalisations cardiovasculaires chez les patients ayant une FA non permanente et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (classe IIa, niveau de preuve B).

>>> La mise en route de l'étude PALLAS

Dans les suites de l'étude ATHENA, plusieurs éléments indiquaient que la dronédarone pouvait être cliniquement utile chez des patients ayant une FA permanente et une cardiopathie à un stade moins avancé que ceux inclus dans l'étude ANDROMEDA:

- le fait qu'elle ralentit la fréquence cardiaque;
- le fait qu'elle a des effets autres qu'anti-arythmiques (diminution de la pression artérielle...);
- le fait que dans l'étude ATHENA, le bénéfice sur le critère primaire a aussi été constaté dans le sous-groupe dont la FA était devenue permanente;
- le fait que dans l'étude ATHENA, le bénéfice sur le critère primaire a aussi été constaté chez les patients à plus haut risque cardiovasculaire.

Il devenait donc possible d'envisager un bénéfice clinique chez des patients ayant une FA permanente et une cardiopathie plus évoluée que dans l'étude ATHENA et moins évoluée que dans l'étude ANDROMEDA (*tableau I*).

L'étude PALLAS a démontré qu'il n'en est rien et ne permet pas de juger avec précision ce qui explique sa différence avec l'étude ATHENA car il y a un chevauchement entre les populations incluses dans ces deux études. La seule importante différence est que dans l'étude négative PALLAS, la FA était permanente alors qu'elle était non permanente dans ATHENA.

>>> L'utilisation du médicament dans la population et la possibilité d'un effet indésirable grave

Après sa mise à disposition, la dronédarone a fait l'objet d'une surveillance, notamment en France dans le cadre d'un plan de gestion des risques et d'une étude des signalements aux centres de pharmacovigilance. Et des effets indésirables ont été signalés dont certains imputés à la molécule, notamment des effets hépatiques et pulmonaires.

Le 14 janvier 2011, la FDA émettait un courrier indiquant aux professionnels de santé qu'il avait été enregistré des cas rares mais sévères d'hépatite chez des patients recevant de la dronédarone et que deux cas de transplantations hépatiques pouvaient potentiellement être imputés à la dronédarone.

Le 21 janvier 2011, l'Afssaps adressait un courrier aux médecins français, rendant compte d'une possible toxicité hépatique, et demandait qu'un bilan hépatique soit réalisé avant le début du traitement par dronédarone, puis renouvelé tous les mois pendant 6 mois, puis à 9 et à 12 mois et régulièrement ensuite.

Caractéristiques	ATHENA	PALLAS	ANDROMEDA
Age (ans)	71 %	75 %	72 %
Hommes	51 %	65 %	75 %
FA à l'inclusion	25 %	100 %	25 %
FA permanente depuis au moins 2 ans	0 %	69 %	-
Hypertension	86 %	83 %	37 %
Maladie coronaire	30 %	41 %	65 %
Antécédent d'insuffisance cardiaque	20 %	69 %	
Insuffisance cardiaque de stade II ou III	21 %	54 %	97 %
FEVG < 45 %	12 %	-	-
FEVG < 40 %	-	20 %	-
Traitement bêtabloquant	71 %	74 %	61 %
Digoxine	14 %	33 %	31 %
IEC ou ARA 2	70 %	78 %	86 %
Anticoagulant oral	60 %	84 %	31 %
Décès (rapport de risque)	0,84	1,94	2,13
Décès cardiovasculaires (rapport de risque)	0,71	2,11	2,75
Morts subites (rapport de risque)	0,55	3,26	1,68
AVC (rapport de risque)	0,66	2,32	NA
Insuffisance cardiaque (rapport de risque)	0,86	1,89	1,22

TABLEAU I : Caractéristiques des patients inclus dans les études ayant évalué contre placebo l'effet de la dronédarone sur le pronostic clinique.

Le 22 juin 2011, la commission de transparence réévaluait le service médical rendu de la dronédarone (www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/mul-taq_-ct-_10281.pdf) au vu des données d'une méta-analyse d'évaluation de l'efficacité et des données d'utilisation et de pharmacovigilance. Ces données rapportaient 237 cas d'atteintes hépatiques (dont 141 ont été jugées graves) dont 40 cas rapportés en France, 21 cas de pneumopathies interstitielles, et des cas de décompensations cardiaques lors d'une utilisation hors AMM. La commission de transparence a alors évalué que le service médical rendu était insuffisant pour justifier le maintien de la prise en charge de la dronédarone par la solidarité nationale.

Le 15 novembre 2011, le ministre de la Santé, en référence à l'avis émis en juin 2011 par la commission de transparence, a signé dans le Journal Officiel (JO) de la République française un arrêté signifiant la radiation du remboursement de la dronédarone en France, prenant effet au 1^{er} décembre 2011. Toutefois, au JO du 1^{er} décembre, la durée de remboursement a été prolongée jusqu'au 1^{er} janvier 2012.

>>> Le maintien de l'AMM par l'EMA et une situation différente en France et en Europe

Le 22 septembre 2011, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament (EMA) a émis de nouvelles

conclusions dans les suites de la réévaluation du dossier de la dronédarone, prenant en compte les données de la pharmacovigilance et de l'étude PALLAS.

Il a émis les recommandations suivantes :

- La dronédarone est désormais indiquée pour le maintien du rythme sinusal après une cardioversion réussie chez des patients adultes cliniquement stables atteints de FA paroxysmique ou persistante.

- En raison de son profil de sécurité, la dronédarone ne doit être prescrite qu'après avoir envisagé les alternatives thérapeutiques. Le traitement ne doit être débuté et surveillé que sous le contrôle d'un spécialiste.

- La dronédarone est désormais contre-indiquée chez les patients avec :

- un état hémodynamique instable ;
- des antécédents d'insuffisance cardiaque ou une insuffisance cardiaque actuelle, ou ayant une dysfonction systolique du ventricule gauche ;
- une FA permanente (durée d'au moins 6 mois ou inconnue, et lorsque les tentatives visant à restaurer un rythme sinusal ne sont plus envisagées) ;
- une toxicité hépatique ou pulmonaire liée à une utilisation antérieure d'amiodarone...

En Europe, la dronédarone voit donc ses indications restreintes aux seuls patients ayant eu une cardioversion efficace, à condition qu'il n'aient pas, entre autres, de dysfonction ventriculaire gauche ni d'insuffisance cardiaque.

[Conclusion

Pour la pratique, début 2012, il existera donc une AMM européenne pour la dronédarone, offrant une possibi-

CONGRÈS American Heart Association

lité, certes restrictive, de prescrire ce traitement, mais il n'y aura plus de remboursement de ce traitement par la Sécurité sociale en France. De ce fait, les patients recevant ce traitement devront soit accepter de le payer sans en être remboursé, soit avoir un autre traitement.

Dans les journaux grand public et dans la presse économique, il est régulièrement fait état que le laboratoire commercialisant la dronédarone devrait tenter un recours devant le Conseil d'État afin de faire annuler la décision de déremboursement.

Pour la réflexion médicale, l'histoire de l'étude PALLAS rappelle la difficulté de l'évaluation des antiarythmiques depuis que l'étude CAST en 1989 a démontré qu'ils peuvent augmenter le risque de mort subite.

L'histoire de PALLAS rappelle tristement et par certains aspects ce qu'avait montré l'étude CAST, mais avec une molécule n'ayant pas d'autre objectif que d'être efficace non pas sur les troubles du rythme ventriculaire, mais sur les troubles du rythme auriculaire. Elle rappelle que la modulation des canaux cellulaires ne produit probablement pas le même effet selon qu'une cellule cardiaque est saine ou non. Si l'explication d'un tel résultat est la conséquence de la dysfonction des cardiomyocytes induite par une maladie (notamment l'insuffisance cardiaque), le problème pour la pratique est de pouvoir disposer de critères simples permettant de juger chez

quel patient le bénéfice du traitement peut être supérieur à son risque. Le plus simple semble être de le réserver aux "cœurs présumés sains".

Enfin, l'histoire de l'étude PALLAS, dont la mise en route reposait sur des arguments pouvant faire envisager un bénéfice clinique, démontre, si besoin en était, que l'extrapolation de bénéfices enregistrés sur des critères intermédiaires (ralentissement de la fréquence ventriculaire, baisse de la pression artérielle...) ou dans des sous-groupes, ne garantit jamais le bénéfice clinique réel d'un traitement lorsqu'il sera évalué spécifiquement dans les sous-groupes d'études précédentes.

L'histoire de PALLAS, en soulignant le problème de l'évaluation des antiarythmiques, rappelle pourquoi pendant presque 30 ans, aucune nouvelle molécule antiarythmique n'a été commercialisée en France pour un usage chronique et rappelle probablement aussi pourquoi les traitements interventionnels pour la prise en charge des troubles du rythme ont connu un essor important depuis 30 ans.

Conflits d'intérêts de l'auteur: Honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires Abbott, Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, IPSEN, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, Roche-Diagnostics, Sanofi-Aventis France, Servier, Takeda.

POINTS FORTS

- ➞ La dronédarone est le premier antiarythmique à avoir démontré une amélioration du pronostic clinique des patients ayant une fibrillation atriale paroxystique. Elle a été placée parmi les traitements de première intention dans les recommandations pour la prise en charge de la fibrillation atriale.
- ➞ Ce bénéfice clinique n'a cependant pas été reconnu comme valide par l'Agence européenne du médicament.
- ➞ Lors de son utilisation, des effets indésirables graves lui ont été attribués.
- ➞ Une étude dénommée PALLAS a montré que la dronédarone pouvait aggraver le pronostic de patients ayant une fibrillation atriale permanente et une cardiopathie
- ➞ Au deuxième semestre de 2011, son indication a été modifiée par l'Agence européenne du médicament et la France a choisi de ne plus la rembourser.

CONGRÈS American Heart Association

Etude AIM HIGH: faut-il augmenter un HDL bas et diminuer des triglycérides élevés ?

RÉSUMÉ : L'étude AIM HIGH (*Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes trial*) a été un essai thérapeutique conduit par une agence de santé américaine (le NHLBI) dont l'objectif était d'évaluer l'effet clinique de la niacine (acide nicotinique à libération prolongée) contre placebo, chez des patients en prévention cardiovasculaire secondaire et ayant un LDL bas et un HDL bas.

Elle a été interrompue avant son terme faute d'efficacité clinique du traitement alors que l'objectif lipidique était atteint : le HDL avait augmenté significativement, les triglycérides avaient diminué significativement, et plus encore, le LDL avait aussi diminué significativement sous niacine.



→ **F. DIEVART**
Clinique Villette,
DUNKERQUE.

On peut estimer que l'étude AIM HIGH évaluait soit l'apport de la niacine pour la prise en charge du risque cardiovasculaire, soit l'effet d'une stratégie thérapeutique ayant comme objectif de valider l'effet d'une augmentation du HDL-cholestérol et l'abaissement des triglycérides chez des patients ayant un HDL bas en prévention cardiovasculaire secondaire. Cette étude devait donc constituer une des possibilités de validation du bénéfice à traiter ce qui est dénommé par certains "le risque résiduel". Une étude préalable évaluant aussi la valeur de cette hypothèse, l'étude ACCORD Lipids, n'avait pas montré de bénéfice de l'addition d'un fibraté à une statine chez des diabétiques de type 2.

[L'étude AIM HIGH

1. Méthode

L'étude AIM HIGH a été un essai thérapeutique contrôlé, randomisé,

conduit en double-aveugle contre placebo. Elle a été conduite dans 92 centres investigateurs aux Etats-Unis et au Canada.

Les principaux critères d'inclusion étaient une maladie cardiovasculaire stable, un HDL-cholestérol inférieur 0,40 g/L chez les hommes et à 0,50 g/L chez les femmes, un LDL-cholestérol inférieur à 1,80 g/L et des triglycérides compris entre 1,50 et 4,00 g/L.

Les patients ont été randomisés aléatoirement pour recevoir soit un placebo (contenant cependant 50 mg de niacine), soit un traitement par niacine (à une dose devant atteindre 1500 à 2000 mg/j). La petite dose de niacine a été justifiée afin qu'il y ait quelques effets secondaires dans le groupe placebo (à type de flush), afin de limiter la possibilité pour les patients et les investigateurs de savoir si les patients recevaient la pleine dose ou non de niacine.

Le LDL des patients devait être compris entre 0,40 et 0,80 g/L et il devait

CONGRÈS American Heart Association

donc, si nécessaire pour cela, recevoir de la simvastatine jusqu'à 80 mg/j et/ou de l'ézétimibe. S'ils prenaient déjà une autre statine antérieurement, celle-ci était arrêtée pour être remplacée par de la simvastatine.

Il est à noter, qu'avant d'être randomisés, les patients étaient inclus dans une phase préalable où ils recevaient de la simvastatine à 40 mg/j et de l'acide nicotinique entre 1500 et 2000 mg par jour, afin de ne randomiser que les patients tolérant ces traitements.

Le critère d'évaluation primaire était un critère composé associant le délai d'apparition du premier événement parmi les suivants: mortalité coronaire, IDM non fatal, AVC ischémique, hospitalisation pour syndrome coronaire aigu, revascularisations coronaires ou cérébrales induites par des symptômes spécifiques.

L'étude devait s'arrêter lorsque 800 événements du critère primaire seraient survenus dans l'ensemble de la population ou lors d'une analyse intermédiaire, en cas du franchissement de seuils statistiques de bénéfice, ou d'effets indésirables ou de faible probabilité de voir apparaître une différence entre les groupes au-delà de la survenue de 50 % des événements du critère primaire.

2. Résultats

L'étude a été interrompue prématurément, lors d'une analyse intermédiaire et alors que plus de 50 % des événements nécessaires du critère primaire étaient survenus et pour deux raisons: l'absence de différence entre les deux groupes concernant l'incidence des événements du critère primaire et donc la très faible probabilité de voir apparaître une différence en poursuivant l'étude et une augmentation significative des AVC ischémiques

chez les patients recevant la niacine. Après arrêt de l'étude et nouvelle analyse des événements cliniques, deux cas d'AIT seront modifiés pour être qualifiés d'AVC dans le groupe placebo, et la significativité concernant l'effet sur les AVC ne sera plus obtenue. Le suivi moyen a été de 3 ans.

Au terme de la phase d'évaluation de la tolérance des traitements, 3414 patients, âgés en moyenne de 64 ans ont été inclus dans l'étude dont 94 % recevaient préalablement une statine. La grande majorité avait une maladie coronaire, 21 % avaient une maladie cérébrovasculaire et 13 % une artérite.

Le HDL-cholestérol dont la valeur moyenne était à 0,35 g/L à l'inclusion a augmenté de 25 % à 3 ans, sous acide nicotinique, soit une différence de 13,2 % par rapport au placebo à 3 ans. La triglycéridémie qui était à 1,62 g/L en valeur médiane à l'inclusion, a diminué de 30,8 % à 3 ans sous acide nicotinique soit une différence de 20,9 % par rapport au placebo à 3 ans. Le LDL était en moyenne à 0,72 g/L à l'inclusion et a diminué de 13,6 % à 3 ans, sous acide nicotinique.

nique, soit une différence de 6 % en comparaison au placebo.

Il n'y a pas de différence significative entre les groupes en ce qui concerne l'incidence des événements du critère primaire (*fig. 1*).

3. Événements et analyses en sous-groupes

Le nombre d'infarctus du myocarde non fatal a été de 80 dans le groupe placebo (4,7 % des patients) et de 92 dans le groupe sous acide nicotinique (5,4 % des patients) et le nombre d'AVC ischémiques a été de 15 dans le groupe placebo (0,9 % des patients) et de 27 dans le groupe sous acide nicotinique (1,6 % des patients), toutes différences non significatives ($p = 0,11$ pour la différence concernant les AVC ischémiques) (*tableau I et fig. 2*).

Les analyses en sous-groupes présélectionnés n'ont pas montré de différence de résultats cliniques chez les patients ayant un diabète (33 % des patients inclus) et chez ceux n'en ayant pas et chez les patients ayant un syndrome

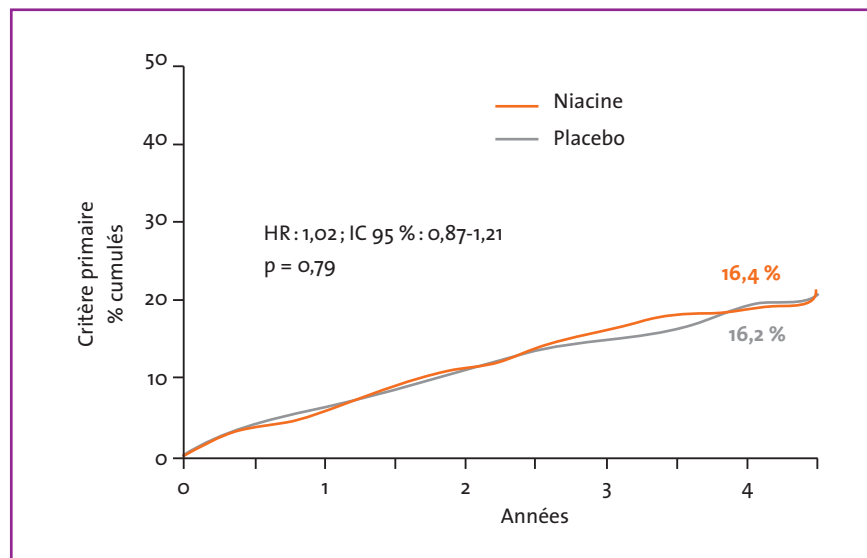


FIG. 1: Résultats de l'étude AIM HIGH. Événements du critère primaire.

	Hazard ratio	IC 95 %
Critère primaire	1,02	0,87-1,21
Critères secondaires		
Décès coronaire, IDM, AVC ischémique, SCA à haut risque	1,08	0,87-1,34
Décès coronaires, IDM, AVC ischémiques	1,13	0,90-1,42
Décès cardiovasculaire	1,17	0,76-1,80

TABLEAU I : Résultats de l'étude AIM HIGH.

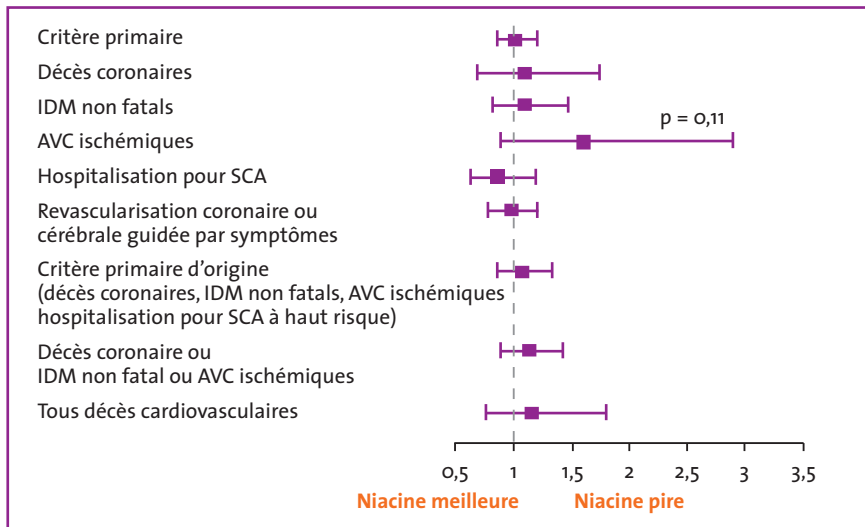


FIG. 2 : Résultats de l'étude AIM HIGH. Vue d'ensemble des critères.

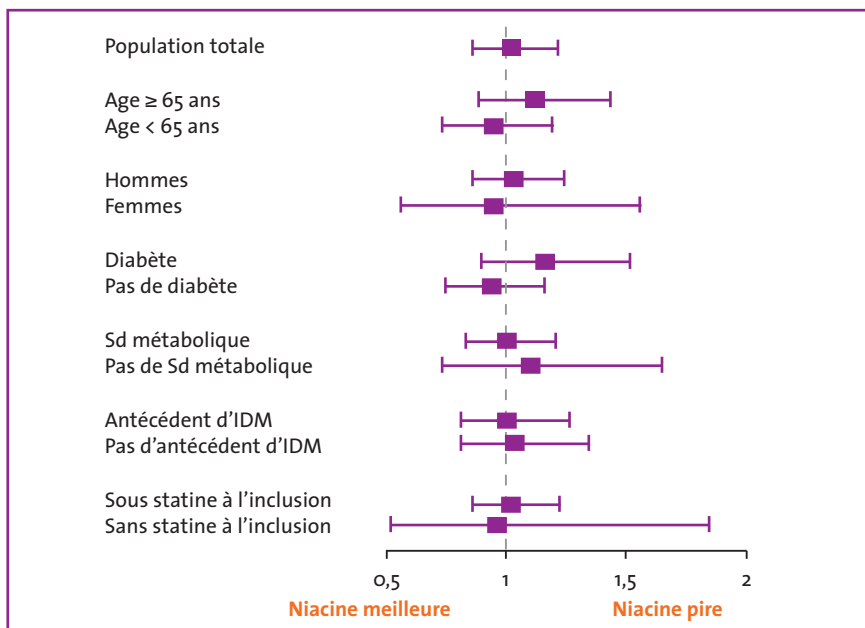


FIG. 3 : Résultats de l'étude AIM HIGH. Résultats sur l'ensemble des sous-groupes.

métabolique comme chez ceux n'en ayant pas (fig. 3).

Limites de l'étude AIM HIGH

A peine les résultats de l'étude AIM HIGH présentés qu'ils ont été vivement critiqués, notamment par Philip Barter (Sydney) chargé du commentaire de cette étude. Pour Barter, il était évident que cette étude ne pouvait être que négative car, selon lui, elle manquait de puissance et surtout, la différence de HDL entre les deux groupes comparés ne pouvait pas permettre de mettre en évidence une différence de 25 % du risque d'événements entre les groupes, comme envisagée dans le protocole statistique, mais au mieux pouvait-on envisager une différence de 12,5 %. Et alors, il aurait fallu plus de patients générant plus d'événements pour que cette différence atteigne la significativité voulue. Plus encore, la puissance de l'étude a été encore amoindrie par l'arrêt prématuré de l'étude.

De ce fait, pour Barter, cette étude ne doit pas conduire à changer les pratiques : la niacine reste une option thérapeutique valide, notamment chez les patients intolérants aux statines et chez les patients gardant un HDL bas sous statine. Pour Barter, cette étude n'a pas permis de tester l'hypothèse HDL.

Dans les commentaires suscités par l'étude lors de l'AHA, il y a eu une interrogation : pourquoi, dans le groupe sous placebo, le HDL qui était en moyenne à 0,34 g/L à l'inclusion a-t-il augmenté à 2 ans à 0,38 g/L, réduisant ainsi l'écart avec le groupe niacine. Deux explications ont été proposées : la première est celle d'un effet de régression vers la moyenne de la valeur du HDL dans le groupe placebo, la seconde est celle du changement de la statine préalablement utilisée chez certains patients, chan-

CONGRÈS American Heart Association

gement pour la simvastatine qui pourrait avoir un effet d'augmentation du HDL plus élevé que la statine précédemment utilisée chez les patients du groupe placebo.

Enfin, un autre commentaire pour expliquer le résultat neutre de cette étude a été de proposer que lorsque le LDL est très abaissé et/ou que les patients reçoivent déjà depuis plusieurs années une statine, les plaques d'athérome sont devenues stables et il ne devient plus possible de démontrer le bénéfice clinique d'une stratégie lipidique associée.

Le modèle HDL bas-triglycérides élevés comme cible thérapeutique

De nombreuses études épidémiologiques d'observation, confortées par leur analyse conjointe dans des méta-analyses (*Lancet*, 2007; 370: 1829-1839), ont démontré qu'il existe une corrélation puissante et indépendante entre le taux du HDL-cholestérol et le risque d'infarctus du myocarde: plus le HDL est bas, plus le risque d'infarctus du myocarde est élevé. Cette relation a aussi été démontrée chez les patients recevant un traitement par statine et dont le LDL-cholestérol a été abaissé en dessous de 1 g/L.

Si la relation entre valeur du HDL plasmatique et risque d'infarctus du myocarde est bien établie, il n'y a pas de relation entre la valeur du HDL-cholestérol et le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) fatal.

1. Les arguments pour l'hypothèse HDL...

Partant du constat épidémiologique, l'hypothèse HDL propose qu'il est bénéfique cliniquement d'augmenter le HDL avec un traitement pharmacologique.

Concernant la validation potentielle de cette hypothèse, trois types de résultats d'études sont régulièrement mis en avant:

- l'étude *Coronary Drug Project*, ayant évalué l'acide nicotinique (chez 1119 patients) contre placebo (chez 2789 patients), et dont le résultat est généralement présenté comme favorable;
- l'étude VA HIT, qui a montré qu'un fibrate, le gemfibrozil, permet de diminuer significativement (et de 22 % en valeur relative) le risque cumulé de décès coronariens et d'infarctus du myocarde non fatals en prévention secondaire de la maladie coronaire chez des hommes ayant un HDL-cholestérol bas et un LDL-cholestérol non élevé. Or, dans cette étude, le gemfibrozil n'a pas modifié les taux de LDL plasmatique et a augmenté significativement de 6 % en valeur relative le HDL-cholestérol;
- les analyses en sous-groupes de quelques essais faits avec des fibrates indiquant qu'un bénéfice peut être observé dans les sous-groupes ayant des valeurs basses de HDL et des valeurs élevées de triglycérides.

2. Et leurs limites

Quoi qu'il en soit dit aujourd'hui, le résultat de l'étude *Coronary Drug Project*, publié en 1975, n'est absolument pas favorable à l'acide nicotinique. Le critère primaire de l'étude (certes ambitieux) était la mortalité totale et l'acide nicotinique n'a pas modifié ce critère: le risque relatif concernant ce critère dans la comparaison entre l'acide nicotinique et le placebo a été de 0,95 (IC 95 % : 0,81-1,11; $p = 0,50$). Pourquoi ce résultat est-il alors présenté comme favorable? Parce qu'un effet significatif a pu être enregistré sur des critères secondaires (ce qui n'a aucune valeur lorsque le critère primaire est négatif) et parce qu'il est apparu une diminution "jugée" significative de la mortalité totale lorsque les patients ont été suivis 10

ans de plus après l'arrêt de l'étude et de la randomisation (résultat méthodologiquement non valide). Plus encore, si tant est qu'un résultat soit admis comme favorable dans cette étude, est-il le fait de l'augmentation du HDL-cholestérol? Impossible à dire, puisqu'à l'époque, le HDL-cholestérol n'a pas été dosé chez les patients enrôlés dans l'étude. En revanche, il avait été enregistré une diminution de 10 % du cholestérol total sous acide nicotinique dans cet essai. L'étude *Coronary Drug Project* ne valide donc pas l'hypothèse HDL et ne valide pas le bénéfice de l'acide nicotinique en l'absence de traitement par statine.

L'étude VA HIT avait enrôlé des patients en prévention cardiovasculaire secondaire et ayant un HDL-cholestérol bas. Elle a mis en évidence un bénéfice significatif concernant le critère primaire évalué et comme le LDL-cholestérol n'a pas été différent sous placebo et sous gemfibrozil, alors que le HDL avait significativement augmenté de 6 % sous gemfibrozil, cette étude est la seule qui pourrait valider l'hypothèse HDL. Cependant, elle est bien l'unique et seule étude dans ce cas. En effet, un autre essai du même type, l'étude BIP ayant évalué le bésafibrate, a mis en évidence une augmentation significative du HDL sous traitement de 18 % (donc 3 fois plus que ce qui a été constaté dans VA HIT) mais aucun bénéfice clinique. **Paradoxal non?** Plus encore, une méta-analyse parue en 2009, ayant pris en compte les données de 108 essais thérapeutiques ayant inclus 299 310 patients, n'a pas pu mettre en évidence de relation entre l'augmentation du HDL par un traitement pharmacologique et un bénéfice clinique éventuel. VA HIT reste pour le moment la seule étude indiquant un bénéfice de l'augmentation du HDL, à moins qu'elle ne démontre plus simplement l'originalité d'une molécule comme le gemfibrozil...

Enfin, l'argument d'un bénéfice dans des sous-groupes se heurte à deux difficultés :

- la première est celle de ne prendre en compte que des sous-groupes et dans des études dont le résultat sur le critère primaire était négatif : l'effet dans un sous-groupe ne peut donc dans ces études être conçu que comme un effet hasard statistique ;
- la seconde est que lorsque plusieurs études sont prises en compte pour indiquer que dans les sous-groupes avec HDL bas et triglycérides élevés il pourrait y avoir un bénéfice de l'augmentation du HDL, les définitions de ces sous-groupes varient d'une étude à l'autre concernant les valeurs seuils de HDL et de triglycérides retenues pour définir ces sous-groupes.

Force est donc de constater aujourd'hui qu'il n'y a aucune preuve du bénéfice de l'augmentation du HDL-cholestérol par un moyen pharmacologique. De ce fait, si selon Philipp Barter, l'étude AIM HIGH n'est pas suffisante pour rejeter l'hypothèse HDL, il n'y a en regard toujours pas d'arguments solides et probants pour valider cette hypothèse. Elle reste une hypothèse.

Pour la pratique

1. Le HDL comme marqueur du risque pas comme cible thérapeutique pharmacologique

En 2012, le HDL-cholestérol est et reste un marqueur puissant du risque cardiovasculaire. Il n'y a aucune

POINTS FORTS

- ➔ L'étude AIM HIGH n'a pas montré de bénéfice clinique de l'augmentation d'un HDL-cholestérol bas, associée à une diminution de la triglycéridémie, en prévention cardiovasculaire secondaire chez des patients ayant un LDL bas sous statine.
- ➔ En 2012, le HDL ne peut pas être considéré comme une cible d'un traitement pharmacologique mais reste un marqueur puissant du risque cardiovasculaire : en l'état actuel de la science, le HDL n'est pas un facteur mais un marqueur du risque cardiovasculaire

preuve qu'une augmentation du HDL-cholestérol par un moyen pharmacologique est bénéfique et ce, que sa valeur plasmatique soit basse ou non, que le patient reçoive ou non une statine, que la triglycéridémie soit élevée ou non. De ce fait, le HDL-cholestérol n'est pas un facteur de risque cardiovasculaire mais un marqueur : le HDL-cholestérol n'est pas et ne peut pas encore être une cible pharmacologique.

2. En attendant la suite

Les données actuelles seront peut-être contredites dans les 5 prochaines années puisque devraient alors être connus les résultats de plusieurs essais évaluant des traitements ayant comme effet principal d'augmenter le HDL-cholestérol, ces essais ayant la particularité d'avoir inclus un nombre très important de patients :

- l'un, l'étude HPS 2-THRIVE (*Heart Protection Study 2: Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular*

Events trial), évalue l'acide nicotinique contre placebo chez plus de 20 000 patients et ses résultats devraient être disponibles en 2013 ;

- les deux autres évaluent un inhibiteur de la CETP : le dalcetrapib dans l'étude DAL-Outcomes ayant enrôlé 16 500 patients et dont les résultats pourraient aussi être disponibles en 2013, et l'autre, l'anacetrapib dans l'étude HPS 3 REVEAL qui doit enrôler 30 000 patients et dont les résultats devraient être disponibles dans 5 ans.

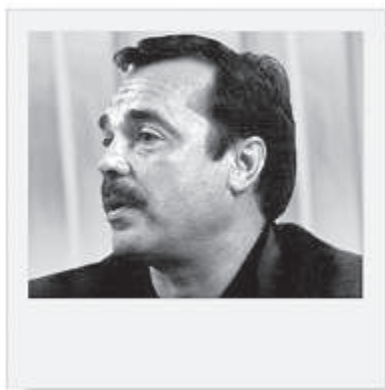
En attendant, il n'y a qu'une seule cible lipidique pour diminuer le risque cardiovasculaire : diminuer le LDL-cholestérol ; et un moyen essentiel : les statines.

Conflits d'intérêts de l'auteur : Honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires : Abbott, Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, IPSEN, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, Roche-Diagnostics, Sanofi-Aventis France, Servier, Takeda.

REPÈRES PRATIQUES

Exploration

Peut-on interpréter un test d'effort sous-maximal ?



→ D.M. MARCADET
Clinique Turin, PARIS.

La première question qu'il faut se poser devant un test d'effort "sous-maximal", c'est de savoir s'il est vraiment sous-maximal. On parlera de test sous-maximal lorsque l'effort a été interrompu précocement soit par l'opérateur soit par manque de motivation du sujet et non pas en raison de signes cliniques ou ECG imposant l'arrêt.

Le test d'effort doit être maximal ou limité par les symptômes pour pouvoir être interprétable. Depuis quelques années, de nombreuses publications ont attiré l'attention sur le profil fréquentiel à l'effort et notamment sur l'existence d'une insuffisance chronotrope pouvant être à la fois un signe parfaitement corrélé avec la présence de lésions coronaires significatives mais aussi comme facteur pronostique d'événements cardiaques.

Il est donc important de savoir, lorsque la fréquence maximale théorique (FMT) n'a pas été atteinte, s'il s'agit d'une insuffisance chronotrope ou d'un test sous-maximal.

La fréquence maximale théorique (FMT) atteinte

La plupart du temps, l'opérateur considère que le test est sous-maximal lorsque la fréquence cardiaque atteinte au maximum de l'effort ne dépasse pas 85 % de la FMT cal-

culée suivant la formule d'Astrand : $220 - \text{âge}$ [1]. Cette formule est cependant critiquée et certains auteurs comme Tanaka [2] ont proposé une autre formule plus adaptée pour nos patients : $208 - [0,7 \times \text{âge}]$. Bawner [3] propose, pour les patients cardiaques, notamment ceux traités par bêtabloquants : $164 - [0,7 \times \text{âge}]$. Enfin, Gulati [4] a proposé une formule pour les femmes : $206 - [0,88 \times \text{âge}]$ (**tableau I**).

Lorsque la FMT est atteinte, il faut apprécier si la puissance atteinte correspond à celle attendue et observer chez le sujet des signes de fatigue ou d'intolérance. En effet, une fréquence cardiaque inférieure à 85 % de la FMT peut correspondre soit à un effort sous-maximal soit à une insuffisance chronotrope lorsque notamment la puissance prédite a été atteinte.

Pour savoir si un effort est maximal, on doit se baser sur plusieurs critères et non pas uniquement sur la fréquence cardiaque atteinte !

Astrand	$220 - \text{âge}$
Tanaka	$208 - (0,7 \times \text{âge})$
Bawner	$164 - (0,7 \times \text{âge})$
Gulati (femmes)	$206 - (0,88 \times \text{âge})$

TABEAU I : Calcul de la FMT suivant les formules de différents auteurs.

La puissance atteinte au cours de l'exercice

C'est le reflet de l'état du sujet et de l'existence ou non d'une pathologie sous-jacente. La puissance prédite est souvent indiquée par la machine d'épreuve d'effort elle-même (il faudra dans ce cas vérifier le type de formule utilisé). On la détermine à partir de données cliniques tenant compte de l'âge, du sexe, de la taille, du poids et du niveau de pratique sportive. Il existe plusieurs formules qui, toutes, partent d'une évaluation de la dépense énergétique exprimée en METs (un MET représente la consomma-

Age	Homme	Femme
20-29	12	10
30-39	12	10
40-49	11	9
50-59	10	8
60-69	9	8
70-79	8	8

TABEAU II : METs attendus en fonction de l'âge (d'après GF. Fletcher) : (1 MET = 3,5 mL/min/kg d'O₂).

tion d'oxygène au repos, soit 3,5 mL/min/kg), comme par exemple celle de Fletcher (**tableau II**) [5].

En dehors d'une mesure directe de la consommation d'oxygène, on peut évaluer les METs réalisés à partir de la formule suivante : METs = watts x 0,079, pour un test effectué sur vélo et METs = (Vitesse* x [0,1 + (pente x 1,8)] + 3,5)/3,5 pour un test effectué sur tapis roulant (**tableau III**).

Par exemple, à vélo, un homme de 60 ans qui effectue un test de 120 watts a développé 120 x 0,079, soit **9,48 METs**. Cet effort correspond au METs attendus en fonction de l'âge (**tableau II**), on peut donc estimer qu'il est proche de la puissance maximale. Bien entendu, il faudra tenir compte de son entraînement physique qui, s'il est soutenu, va lui permettre d'avoir une capacité plus grande. Il faudra évaluer, par interrogatoire, en appréciant le type d'activité physique, le degré de sédentarité du sujet (**tableau IV**).

Rappelons ici l'importance d'utiliser **un protocole d'effort** adapté (de préférence avec une progression de la charge linéaire, en rampe) pour pouvoir obtenir une puissance maximale. On s'aidera, par exemple, du normogramme et du questionnaire d'activité établi par Myers (**fig. 1, tableau IV**) [6] pour choisir le protocole à utiliser.

Beaucoup de tests sous-maximaux non interprétables le sont en fait en raison de l'utilisation d'un mauvais protocole d'effort. La plupart du temps, les opérateurs utilisent

Vélo	Tapis roulant
METs = Watts x 0,079	METs = $\frac{\text{Vitesse}^* \times [0,1 + (\text{pente} \times 1,8)] + 3,5}{3,5}$
1 litre d'O ₂ = 5,05 kcal/min	
1 watt = 0,014 kcal	

TABEAU III : Calcul des METs sur vélo et sur tapis.

- 1 MET :** manger, s'habiller, travailler à un bureau.
- 2 METs :** prendre une douche, faire ses courses, cuisiner, descendre 8 marches.
- 3 METs :** marcher lentement 100 à 200 m sur un terrain plat. Travaux modérés dans la maison, comme passer l'aspirateur, balayer le sol, porter ses courses.
- 4 METs :** travaux légers, peindre, passer une tondeuse motorisée.
- 5 METs :** marcher vigoureusement, danser, laver une voiture.
- 6 METs :** jouer 9 trous de golf en portant son sac, pousser une tondeuse non motorisée.
- 7 METs :** porter 30 kg, travaux d'extérieurs, creuser, bêcher, marcher en montée.
- 8 METs :** porter ses courses dans un escalier, déplacer un poids lourd, courir lentement sur un terrain plat, gravir les escaliers rapidement.
- 9 METs :** faire du vélo à allure modérée, scier du bois, sauter à la corde lentement.
- 10 METs :** Nager rapidement, faire du vélo en montée, courir à 10 km/h.
- 11 METs :** porter un poids lourd (comme un enfant) plus de 2 étages. Faire du ski de fond ou du vélo rapidement de manière soutenue.
- 12 METs :** courir rapidement de manière soutenue à plus de 12 km/h.
- 13 METs :** toute activité compétitive, incluant celles qui comprennent des sprints intermittents, course à pied ou aviron en compétition, randonnée à vélo.

TABEAU IV : D'après le "Veterans Specific Activity Questionnaire".

le protocole qui a été programmé dans "la machine" : soit le protocole de Bruce sur tapis roulant soit 30 watts d'augmentation toutes les 2 ou 3 minutes sur bicyclette ergométrique. Il est actuellement recommandé d'utiliser des protocoles rampe, avec une progression linéaire (ou toutes les minutes) de la charge en commençant à 20 % de la charge prédite avec un incrément de 10 %/minute. Prenons par exemple une femme sédentaire de 75 ans et un homme actif de 50 ans. Pour la première, suivant le normogramme proposé par Myers, on attend 5 ou 6 METs, soit 60 à 75 watts ; et pour l'homme 11 à 12 METs, soit 140 à 150 watts. Pour les deux sujets, le protocole 30 watts ne sera pas adapté : un incrément de 15 watts/min pour l'homme et de 5 ou 10 watts/min pour la femme permettront d'obtenir un test maximal plus facilement en une dizaine de minutes.

Quels sont les signes d'un effort maximal ?

Il existe à l'évidence une difficulté à maintenir l'effort demandé. Le sujet ne peut pas maintenir la vitesse de marche sur le tapis roulant ou la vitesse de pédalage sur le vélo, qui devient inférieure à 40 tours par minute. Il peut apparaître des mouvements ataxiques avec risque de chute sur le tapis. La plupart des ergomètres étant asservis, il est nécessaire de maintenir une vitesse de pédalage rapide lorsque la charge augmente.

REPÈRES PRATIQUES

Exploration

En dehors de la difficulté musculaire à maintenir l'effort (et cela peut être en rapport avec une pathologie musculo-tendineuse ou articulaire), il faut rechercher une hyperventilation. Dans les cas où une mesure des gaz expirés a été réalisée pendant le test d'effort, un quotient respiratoire (VO_2/VCO_2) supérieur à 1,1 traduit un effort maximal.

Le test sera donc sous-maximal s'il n'apparaît aucun des 3 critères suivants : FMT non atteinte, puissance prédite non atteinte et pas de signe clinique évident d'effort maximum. Dans ce cas, bien entendu, le test ne sera pas interprétable. Si, en revanche, on constate que l'effort prédit a été atteint, qu'il existe des signes d'effort maximal comme décrits plus haut et que la FMT n'est pas atteinte, on parlera alors d'insuffisance chronotrope.

L'insuffisance chronotrope est fréquente. Elle est souvent responsable de l'intolérance à l'exercice et représente un facteur pronostique indépendant d'événement cardiaque et de mortalité [8]. Elle est présente dans un tiers des cas d'insuffisances cardiaques expliquant les symptômes et la diminution de la qualité de vie de ces patients. Il est donc important d'en faire le diagnostic et de rechercher l'étiologie pour proposer un traitement adapté : insuffisance coronarienne. **On parlera d'insuffisance chronotrope lorsque la FC atteinte est < 85 % de la FMT calculée suivant la formule d'Astrand ou mieux suivant celle de Tanaka. Pour plus de précision, on calculera l'augmentation de la fréquence cardiaque de réserve (FC maximale-FC de repos). Une augmentation inférieure à 80 % de la réserve signe l'insuffisance chronotrope.** Chez les patients traités par des médicaments ralentisseurs, on utilisera la formule de Brawner.

Wilkoff [7] a proposé une formule pour établir le diagnostic d'insuffisance chronotrope même lorsque le test d'effort est sous-maximal. Cette formule permet de calculer la fréquence cardiaque théorique en fonction de la consommation d'oxygène et de la puissance développée :

FC palier = (220 - âge - FC repos) (((METs palier - 1)/(METs pic - 1))) + FC repos.

On ne pourra utiliser cette formule que lorsque le test aura été couplé à une mesure directe de la consommation d'oxygène. Il existe une insuffisance chronotrope lorsque la FC du palier est inférieure à 80 % de la FC attendue.

Conclusion

Un test d'effort sous-maximal n'est pas interprétable lorsqu'aucun symptôme ou signe ECG n'est apparu. Mais,

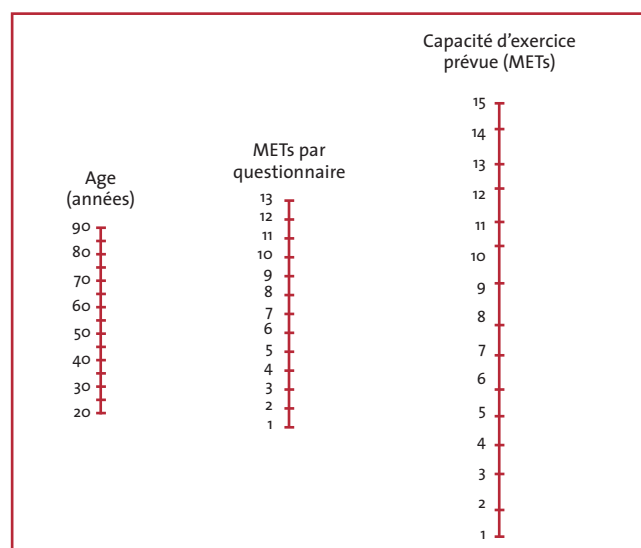


FIG. 1 : Nomogramme proposé par Myers pour déterminer les METs théorique en fonction de l'âge et d'un questionnaire d'activité.

avant de conclure que le test est effectivement sous-maximal, il faut s'assurer que le protocole d'effort utilisé a été bien adapté au sujet et qu'il n'existe pas une insuffisance chronotrope pouvant expliquer les symptômes d'intolérance à l'effort et dont l'étiologie devra être recherchée pour pouvoir adapter le traitement : stimulation cardiaque, modification des traitements d'une insuffisance coronarienne ou cardiaque et réentraînement à l'effort.

Bibliographie

1. ASTRAND PO. Physical performance as a function of age. *JAMA*, 1968.
2. TANAKA H, MONAHAN KD, SEALS DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*, 2001 ; 37 : 153-156.
3. BRAWNER CA, EHRMAN JK, SCHAIER JR *et al.* Predicting maximum heart rate among patients with coronary heart disease receiving beta-adrenergic blockade therapy. *Am Heart J*, 2004 ; 148 : 910.
4. GULATI M, SHAW LJ, THISTED RA *et al.* Heart rate response to exercise stress testing in asymptomatic women: the St. James Women Take Heart Project. *Circulation*, 2010 ; 122 : 130-137.
5. FLETCHER GF *et al.* Exercise Standards for Testing and Training A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*, 2001 ; 104 : 1694-1740.
6. MYERS J, DO D, HERBERT W *et al.* A nomogram to predict exercise capacity from a specific activity questionnaire and clinical data. *Am J Cardiol*, 1994 ; 73 : 591-596.
7. WILKOFF BL, MILLER RE. Exercise testing for chronotropic assessment. *Cardiol Clin*, 1992 ; 10 : 705-717.
8. BRUBAKER PH, KITZMAN DW. Chronotropic Incompetence: Causes, Consequences, and Management. *Circulation*, 2011 ; 123 : 1010-1020.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

REPÈRES PRATIQUES Echocardiographie

Quand penser à une cardiomyopathie restrictive ?



→ **R. ROUDAUT**
Hôpital Cardiologique,
CHU, BORDEAUX.

Diagnostic positif

1. Contexte clinique

Devant un tableau d'insuffisance cardiaque (IC) inexplicée souvent globale avec hépatomégalie, voire hépatalgie (en l'absence de valvulopathie sévère, de coronaropathie significative, de cardiomyopathie dilatée...), le clinicien/échocardiographe devra évoquer le diagnostic de cardiomyopathie restrictive (CMR), d'autant plus facilement qu'à l'échocardiographie la fonction ventriculaire est peu ou pas perturbée et qu'à l'inverse, les oreillettes sont dilatées, témoignant d'une élévation chronique des pressions du massif auriculaire.

Il faut devant un tel tableau regarder attentivement l'électrocardiogramme (ECG) à la recherche d'un microvoltage, voire d'ondes Q de pseudo-nécrose. En l'absence d'antécédents d'infarctus, il faudra penser à l'amylose. L'anamnèse est capitale, à la recherche d'antécédents d'irradiation médiastinale, d'une chimiothérapie, d'hyperéosinophilie, de cardiopathie familiale, de myélome, d'hémochromatose, de greffe cardiaque...

2. Les données de l'échographie-Doppler

>>> **A l'échocardiographie**, les parois du cœur sont souvent hypertrophiées, parfois hyperéchogènes. Il peut exister un aspect granité, brillant du myocarde, en faveur d'une amylose. La cavité ventriculaire gauche (VG) est souvent de petite taille. La veine cave inférieure est franchement dilatée > 20 mm et peu COMPLIANTE. Il n'y a pas d'anomalie péricardique évidente. L'amplitude de mouvement systolique des anneaux mitral et tricuspide est franchement diminuée. La vitesse de propagation du flux Doppler en TM couleur est diminuée $V_p < 45$ cm/s (**fig. 1**).

>>> **L'exploration Doppler** recherchera un argument en faveur d'une restriction (**fig. 2**):

– flux transmitral de type restrictif (type III de la classification d'Appleton). $E/A > 2$, temps de décélération < 150 ms. Ce profil transmitral peut être moins perturbé selon le stade évolutif de l'affection ou si le patient est sous traitement diurétique. Une insuffisance mitrale télédiastolique peut être observée dans les formes sévères,

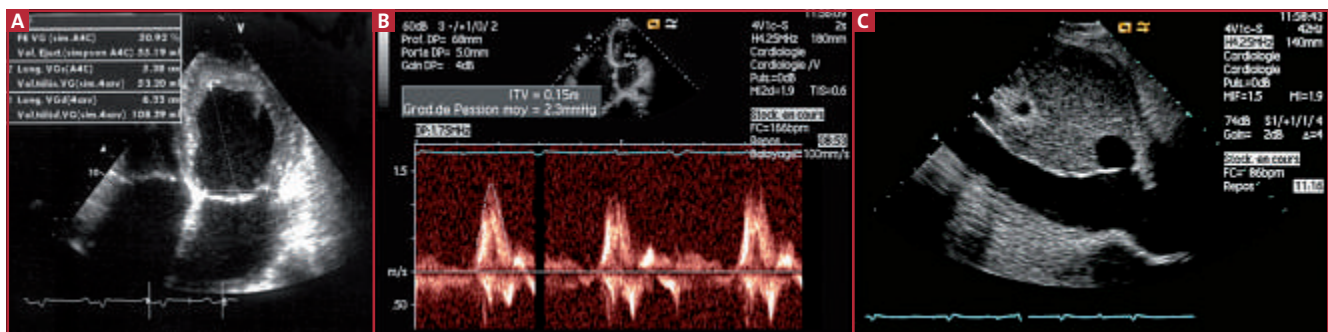


FIG. 1: Maladie de Wegener. **A:** myocardiopathie restrictive avec thrombus plan tapissant tout l'apex du VG. **B:** flux transmitral de type restrictif. **C:** dilatation franche de la veine cave inférieure.

REPÈRES PRATIQUES

Echocardiographie

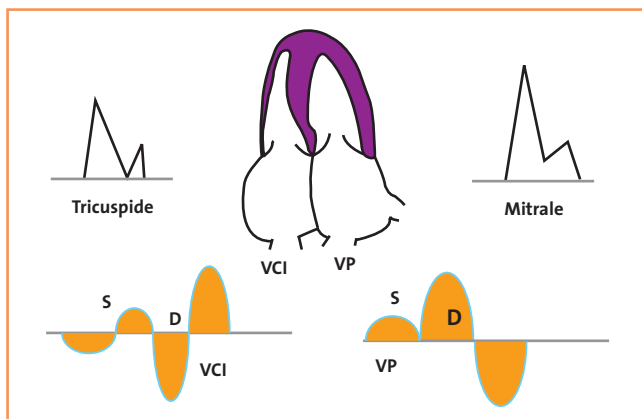


FIG. 2 : Représentation schématique des principales anomalies écho-Doppler rencontrées dans les cardiomyopathies restrictives.

- flux veineux pulmonaire: onde S < onde D, onde A augmentée,
- flux tricuspide de type restrictif $E/A > 2$,
- flux d'insuffisance pulmonaire suggérant une élévation de la pression diastolique du VD: aspect en pic-plateau,
- flux de la veine cave inférieure fortement perturbé, abolition (inversion téléstolique) de l'onde S, pic protodiastolique et inversion du flux mésotélédiastolique,
- les variations respiratoires des flux sont amoindries, onde E mitrale < 5 %, onde D pulmonaire < 20 %, onde E tricuspide < 15 %,
 - les pressions pulmonaires sont souvent élevées, mais le degré de sévérité de l'hypertension artérielle pulmonaire dépend du stade évolutif de la pathologie.

>>> Le Doppler tissulaire apporte des arguments supplémentaires importants. L'analyse DTI des vitesses des anneaux mitral et tricuspide montre des vitesses effondrées du fait de l'atteinte myocardique. Classiquement, l'onde E' à l'anneau mitral est effondrée et les indices combinés sont très perturbés: $E/E' > 15$, $E/Vp > 2,5$.

>>> L'analyse des déformations par speckle tracking (2D strain) montre un effondrement des valeurs, que ce soit en longitudinal, radial, circonférentiel, ce qui témoigne de l'importance de la maladie myocardique.

3. Les autres explorations

>>> A noter que le **BNP** est souvent très élevé, témoignant de l'atteinte myocardique.

>>> Une **exploration hémodynamique** devra être réalisée au moindre doute, à la recherche d'un aspect de dip-plateau ventriculaire sur les courbes de pression. Cette exploration pourra si besoin être sensibilisée par un test

de surcharge sodée. Une biopsie myocardique pourra être discutée en fonction de l'orientation étiologique.

>>> L'IRM pourra apporter des éléments essentiels pour l'orientation étiologique.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel essentiel à évoquer est celui de la péricardite constrictive sur lequel nous reviendrons dans une mise au point ultérieure. Retenons surtout qu'en cas de **péricardite constrictive** le contexte anamnestique est différent, les vitesses en DTI et les déformations en *speckle tracking* peu ou pas perturbées.

Diagnostic étiologique

Le diagnostic étiologique de cardiomyopathie restrictive est un diagnostic d'élimination. Il faut évoquer et rechercher:

- une atteinte myocardique infiltrative ou de surcharge: amylose, sarcoïdose, hémochromatose, glycogénose, mucopolysaccharide, maladie de Fabry... En faveur d'une amylose (**fig. 3**), il faut retenir le contraste entre une hypertrophie ventriculaire gauche échographique importante et un micro-voltage à l'électrocardiogramme,
- une atteinte myocardique non infiltrative: sclérodermie, pseudoxanthome élastique, cardiomyopathie restrictive familiale, cardiomyopathie mitochondriale...,
- une atteinte endomyocardique:
 - ▶ fibrose endomyocardique, hyperéosinophilie, maladie de Wegener, fibrose endomyocardique médicamenteuse (anthracycline, sérotonine, methysergide, ergotamine...),
 - ▶ fibrose endomyocardique post-radiothérapie.

A noter par ailleurs qu'une cardiomyopathie hypertrophique peut évoluer vers une restriction et qu'un infarctus du ventricule droit peut donner une cardiopathie restrictive du cœur droit...

L'orientation étiologique reposera sur un faisceau d'arguments (anamnèse, ECG, aspect échocardiographique) et pourra faire appel à d'autres examens complémentaires: biopsie myocardique, IRM... Dans bon nombre de cas (36 %), la pathologie reste idiopathique.

Place de l'échocardiographie dans le suivi sous traitement

Elle est essentielle pour guider la thérapeutique, en particulier les diurétiques dont la posologie sera adaptée en

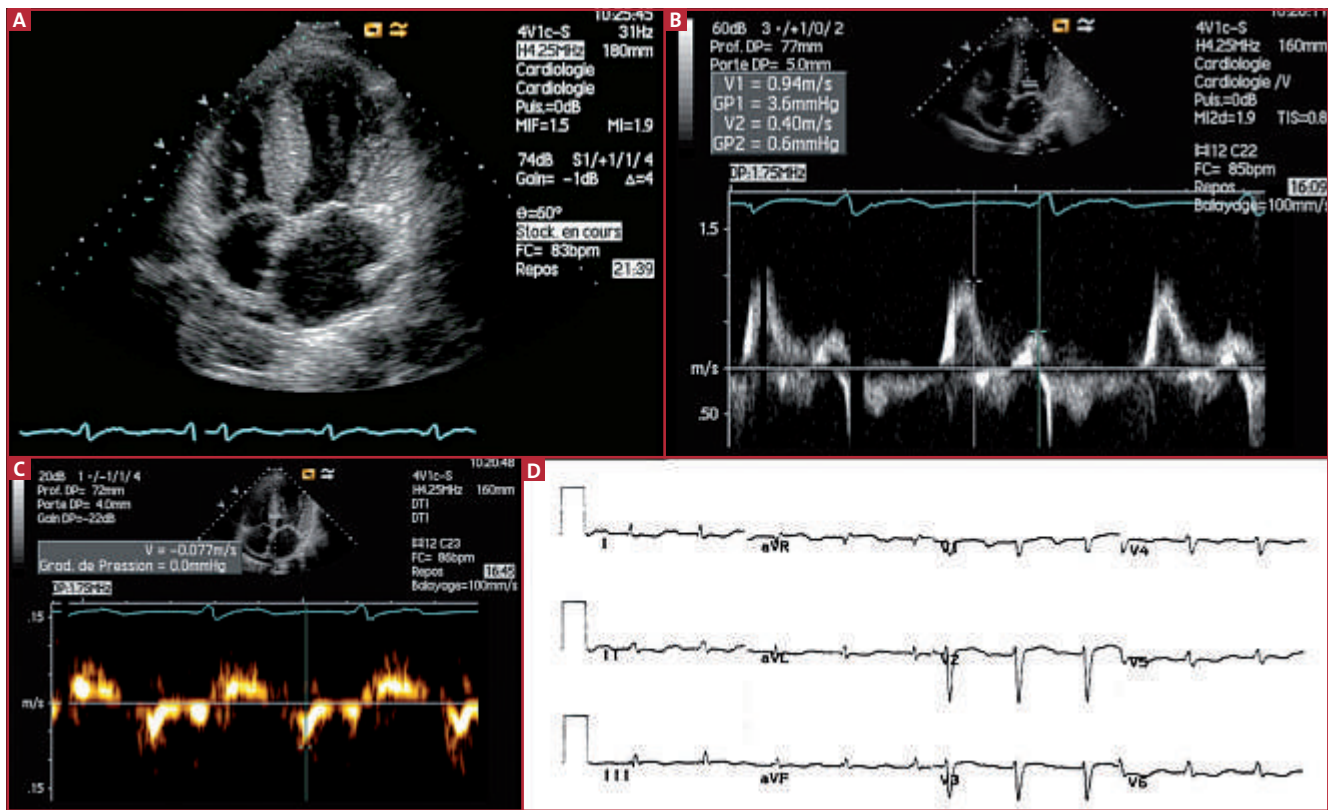


FIG. 3 : Amylose cardiaque. **A :** infiltration du myocarde. **B :** flux transmitral de type restrictif. **C :** en DTI, effondrement des vitesses. **D :** micro-voltage à l'ECG.

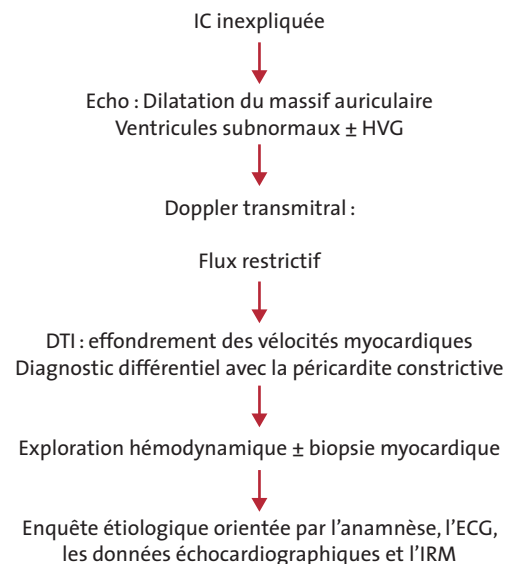
fonction des pressions de remplissage et du calibre de la VCI. Parallèlement, le traitement de la cause, si elle a pu être déterminée (myélome...) sera entrepris. L'évolution conduit classiquement vers l'aggravation. Une décision de transplantation peut être évoquée en cas d'insuffisance cardiaque réfractaire.

Bibliographie

- COHEN A, ABERGEL E, BLANCHARD B *et al.* Recommendations of the French Society of Cardiology concerning indications for Doppler echocardiography. *Arch Mal Cœur Vaiss*, 2003 ; 96 : 223-263.
- HATLE LK, APPLETON CP, POPP RL. Differentiation of constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy by Doppler echocardiography. *Circulation*, 1999 ; 79 : 357-370.
- SENGUPTA PP, KRISHNAMOORTHY VK, ABHAYARATNA WP *et al.* Disparate patterns of left ventricular mechanics differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2008 ; 1 : 29-38.
- MOGENSEN J, ARBUSTINI E. Restrictive cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*, 2009 ; 24 : 214-220.
- NIHOYANNOPOULOS P, DAWSON D. Restrictive cardiomyopathies. *Eur J Echocardiogr*, 2009 ; 10 : 23-33.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Arbre décisionnel



SYMPOSIUM

Collège national des cardiologues français

Les nouveaux visages du risque cardiométabolique

→ F. PAILLARD

CHR Pontchaillou, RENNES.

Comment optimiser en 2011 la prévention cardiovasculaire des patients présentant le plus haut risque de complications? C'est la question qui était abordée lors du symposium *Les nouveaux visages du risque cardio-métabolique* organisé dans le cadre du dernier congrès du CNCF à Lyon.

La présentation de **F. Paillard** (Rennes) abordait la question des objectifs lipidiques chez les patients à haut risque. En France, la référence reste la recommandation Afssaps de 2005 qui préconise une cible de LDL-C < 1 g/L chez les sujets à "haut risque", en particulier les sujets avec maladie vasculaire athéromatose avérée, les diabétiques cumulant deux autres facteurs de risque (FR) dont la microalbuminurie ou une insuffisance rénale (ClCr < 60 mL/mn). Depuis 2005, plusieurs recommandations internationales ont proposé le concept de patients à "très haut risque" pour lesquels on recommande une cible plus basse de LDL-C < 0,7 g/L. Les récentes recommandations de l'EAS-ESC (2011) reprennent ce concept et cette cible < 0,7 g/L ou une baisse de LDL-C > 50 % de la valeur initiale.

Quels sont les sujets concernés?

L'EAS-ESC propose cette cible pour les patients avec maladie vasculaire docu-

mentée, les diabétiques, les sujets avec insuffisance rénale chronique et ceux dont le risque cardiovasculaire global mesuré selon l'équation de risque SCORE est supérieur à 10 % (**tableau I**).

Plusieurs arguments étayaient cette évolution chez ces patients. La réduction des événements cardiovasculaires est proportionnelle à la réduction du LDL-C dans les études de prévention et plusieurs essais ont montré une "réserve" de protection supplémentaire avec un abaissement du LDL-C autour de 0,7 g/L par rapport à 1 g/L (PROVE-IT en post-SCA, TNT chez les coronariens stables en particulier chez les diabétiques). Les enquêtes récentes européennes (EUROASPIRE) et françaises (CEPHEUS) montrent cependant que plus de 50 % des coronariens ne sont pas à l'objectif < 1 g/L. La partie s'annonce donc difficile!

Comment y parvenir? Trois possibilités existent lorsque le patient n'atteint pas la cible LDL-C:

- augmenter la posologie de statine est associé à une baisse de LDL-C de 6 % pour chaque doublement de dose,
- changer de statine pour une statine plus puissante (fluvastatine < pravastatine < simvastatine < atorvastatine < rosuvastatine) est en moyenne associé à une baisse de 8 % à posologie (en mg) de statine équivalente,
- enfin associer à une statine un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol. L'adjonction d'ézétimibe 10 mg abaisse le LDL-C de 18-20 % supplémentaires grâce à la complémentarité de son mécanisme d'action avec celui des statines. Cette complémentarité a été en particulier bien démontrée chez le diabétique (étude IN-CROSS).

	2005	2011	2011
Recommandation (Pays)	Afssaps 2005 (France) Haut risque	EAS-ESC (Europe) Très haut risque	EAS-ESC (Europe) Haut risque
Cible pour LDL-C	< 1 g/L	< 0,70 g/L (1,8 mm/L) ou baisse > 50 %	< 1 g/L (2,6 mm/L)
Catégories de Patients	● MCV avérée ● Diabète type 2 + DFG < 60 mL/mn ou + protéinurie > 300 mg/j ou avec ≥ 2 FR ● RCV ≥ 20 %	● MCV avérée ● Diabète type 2 ● Diabète 1 + MAU ● Ins. rénale chronique: DFG < 60 mL/mn ● SCORE 10 ans > 10 %	● FR de niveau élevé: Dyslipid. familiale, HTA sévère. ● SCORE 10 ans: 5 à 10 %
Référence	www.afssaps.fr	Catapano, Atherosclerosis 2011	Catapano, Atherosclerosis 2011

TABEAU I : Comparatifs des recommandations Afssaps (2005) et ESC-EAS (2011) sur les cibles LDL-C proposées pour les sujets à haut ou très haut risque CV.

L'étude SHARP

L'intervention de **S. Kownator** (Thionville) portait sur l'insuffisance rénale chronique (IRC), qui était un peu l'oubliée du risque cardiovasculaire. Pourtant, le risque augmente fortement pour des valeurs de débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/mn et, en deçà, proportionnellement à la dégradation de la fonction rénale. Chez l'insuffisant rénal dialysé, deux études (4D et AURORA) ont échoué à montrer un bénéfice des statines.

L'étude SHARP, dont les résultats viennent d'être publiés, a évalué l'intérêt de l'association simvastatine 20 mg + ézétimibe 10 mg (SE, n = 4650) *versus* placebo (P,

n = 4620) dans l'IRC de toute étiologie, définie par une créatininémie > 150 µmol/L (17 mg/L) chez l'homme ou 130 µmol/L (15 mg/L) chez la femme. La moyenne de DFG était de 27 mL/mn sur l'ensemble de la population.

L'objectif principal (événements athérosclérotiques majeurs : décès coronarien, IDM, AVC non hémorragique ou revascularisation) a été réduit significativement de 17 % (p = 0,0022) dans le groupe SE par rapport à une baisse moyenne du LDL-C entre les deux groupes de 0,32 g/L (0,85 mmol/L). Ce bénéfice est concentré chez les sujets non dialysés (-22 %) et moindre chez les dialysés (-16 %, ns). La mortalité globale et l'évolution de l'IRC ne sont

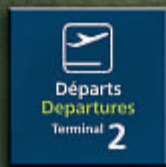
pas modifiées. La tolérance du traitement a été bonne. L'incidence des cancers a été similaire entre les deux groupes.

Globalement, la baisse des événements cardiovasculaires en fonction de la baisse obtenue du LDL-C dans SHARP est concordante avec ce qui est observé dans les autres essais de prévention. Ainsi, l'instauration d'un traitement hypolipémiant (simvastatine 20 mg + ézétimibe 10 mg dans SHARP) permet d'optimiser la prévention cardiovasculaire dans l'IRC.

Enfin, le symposium se clôturait sur une intervention de **D. Raccach** (Marseille) qui précisait la physiopathologie du diabète de type 2 et la place des insulines dans la stratégie thérapeutique.

www.realites-cardiologiques.com
+ riche + interactif + proche de vous

Une avancée dans l'inhibition plaquettaire



⁽¹⁾ Lors de la phase d'entretien du traitement.

 **Efient**
prasugrel 10_{mg}
comprimé pelliculé



VOTRE DÉCISION, LEUR AVENIR

EFIENT® 10 mg, comprimés pelliculés (prasugrel). FORME ET PRÉSENTATION(*): EFIENT® 10 mg, comprimés pelliculés. **COMPOSITION(*)**: Chaque comprimé contient 10 mg de prasugrel (sous forme de chlorhydrate). Excipient à effet notoire: lactose. **INDICATION**: Efient, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu (c'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AINSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée. Pour plus d'informations, voir rubrique Pharmacodynamie. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION(*)**: Voie orale. Initiation par une dose de charge de 60 mg puis dose d'entretien de 10 mg par jour en association à de l'acide acétylsalicylique (75 à 325 mg par jour). L'arrêt prématuré de tout antiagrégant plaquettaire, y compris Efient, pourrait entraîner un risque accru de thrombose, d'infarctus du myocarde ou de décès dû à la maladie sous-jacente. Un traitement allant jusqu'à 12 mois est recommandé, à moins qu'un arrêt d'Efient soit cliniquement indiqué. Patients ≥ 75 ans: utilisation en général déconseillée car sensibilité accrue de survenue d'un saignement. Si après évaluation attentive du rapport bénéfice/risque individuel par le médecin prescripteur, le traitement est jugé nécessaire, alors une dose d'entretien réduite de 5 mg doit être prescrite après une dose de charge de 60 mg. Données sur la dose à 5 mg reposent seulement sur de la pharmacodynamie / pharmacocinétique, pas de données de tolérance disponibles. Patients < 60 kg: dose de charge de 60 mg suivie de 5 mg par jour. Dose d'entretien de 10 mg non recommandée car risque accru de saignement chez ces patients. Efficacité et sécurité de la dose à 5 mg non évaluées de manière prospective. Insuffisance rénale et insuffisance hépatique légère à modérée: pas

d'ajustement posologique nécessaire mais expérience thérapeutique limitée. Enfants et adolescents: non recommandé en l'absence de données. CTJ: 1,87 €. **CONTRE-INDICATIONS**: Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Saignement pathologique avéré. Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI(*)**: Risque de saignement: • l'utilisation chez les patients à risque accru de saignement (en particulier, les patients: ≥ 75 ans, ayant tendance à saigner facilement, < 60 kg, recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement tels que anticoagulants, clopidogrel, AINS, fibrinolytiques) ne doit être envisagée que si les bénéfices en termes de prévention des événements ischémiques sont jugés supérieurs au risque de saignements graves. • Utilisation avec précaution chez les patients insuffisants rénaux et insuffisants hépatiques modérés. • Informer les patients que tout saignement inhabituel doit être rapporté à leur médecin. Chirurgie: Efient doit être arrêté 7 jours avant l'intervention si un effet anti-agrégant plaquettaire n'est pas souhaité. Réactions d'hypersensibilité incluant angioedème rapportées chez les patients recevant Efient y compris des patients avec des antécédents de réaction d'hypersensibilité au clopidogrel; surveillance recommandée sur ce risque chez les patients avec une allergie connue aux thiopyridines. Purpura thrombocytopénique thrombotique: des cas ont été rapportés avec Efient. **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES(*)**: anticoagulants, clopidogrel, AINS, fibrinolytiques. **FECONDITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT(*)**: Efient ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus. Non recommandé pendant l'allaitement. **EFFETS INDESIRABLES(*)**: Fréquents: anémie, hématome, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale,

éruption cutanée, ecchymose, hématurie, hématome au site de ponction vasculaire, hémorragie au site de ponction, contusion. **Peu fréquents**: hypersensibilité incluant angioedème, hémorragie oculaire, hémoptysie, hémorragie rétro-péritonéale, hémorragie rectale, hématochézie, gingivorragie, hémorragie post-procédurale. **Rares**: thrombocytopénie, hématome sous-cutané. Fréquence inconnue: Purpura thrombocytopénique thrombotique. **PHARMACODYNAMIE(*)**: inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine, code ATC: B01AC22. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE(*)**: **LISTE I. INFORMATIONS ADMINISTRATIVES/PRISE EN CHARGE(*)**: EU/1/08/503/016 : **EFIENT 10 mg, comprimés pelliculés** - Plaquettes thermoformées (alu) - Boîte de 30 comprimés pelliculés - Voie orale - CIP 34009 398 796 9 7 - Prix: 56,04 € - Remb. Séc. Soc. 65% et agréé Collect. EU/1/08/503/013: **EFIENT 10 mg, comprimés pelliculés** - Plaquettes thermoformées (alu) - Boîte de 90 x 1 comprimé pelliculé - Voie orale - CIP 34009 574 530 2 2 - Agrée Collect. • **Date de dernière révision**: 20 avril 2011. • Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché: Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Pays-Bas. • LILLY FRANCE SAS, 13 rue Pagès, 92158 Suresnes Cedex. Tél.: 01.55.49.34.34. **Information médicale et Pharmacovigilance** (Centre d'expertise européen): Tél. 01.55.69.82.16 ou (n° vert): 0 800 100 320. DAIICHI SANKYO FRANCE S.A.S., 1 rue Eugène et Armand Peugeot, 92508 Rueil-Malmaison Cedex. Tél.: 01.55.62.14.60 (*) Pour une information complète, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site internet de l'Afssaps. Lilly France - S.A.S au capital de 358 511 701 € - R.C.S. Nanterre 609 849 153. DAIICHI SANKYO France - S.A.S. au capital de 7 182 320 € - R.C.S. Nanterre 382 677 144. EFIENT® 10mg_MLA_version1-mai2011

⁽¹⁾ Lors de la phase d'entretien du traitement.

Initiation par une dose de charge de 60 mg puis dose d'entretien de 10 mg par jour en association à de l'acide acétylsalicylique (75 à 325 mg par jour).

⁽²⁾ A moins qu'un arrêt d'Efient® soit cliniquement indiqué.