

réalités

CARDIOLOGIQUES

LE DOSSIER

Implantation percutanée des valves aortiques

**Tribune : Le changement,
c'est maintenant ou c'est permanent ?**

Nouveaux anticoagulants et embolie pulmonaire

Quelle activité sportive proposer à un patient valvulaire ?

Thrombus dans l'auricule gauche : le scanner, alternative à l'ETO ?

Dysfonction de prothèse : que faire devant des gradients élevés ?



www.realites-cardiologiques.com

La FMC du cardiologue d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

Pour la 1^{ère} fois dans le domaine de l'anticoagulation des patients FA*, depuis 40 ans d'utilisation des AVK



AVC PRÉVENTION

Pradaxa[®]
dabigatran etexilate

Simplement efficace

* Fibrillation atriale. AMM obtenue le 01/08/2011

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET FORME PHARMACEUTIQUE* : Pradaxa 110 mg et Pradaxa 150 mg, gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE*** : Chaque gélule contient 110 ou 150 mg de dabigatran etexilate (sous forme de mésilate). Excipients dont colorant jaune orangé (E110). **DONNÉES CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques** : Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque suivants : Antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique ; Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 % ; Insuffisance cardiaque symptomatique, classe ≥ 2 New York Heart Association (NYHA) ; Âge ≥ 75 ans ; Âge ≥ 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète, coronaropathie ou hypertension artérielle. **Posologie et mode d'administration*** : **Posologie** : La dose quotidienne recommandée est de 300 mg (1 gélule de 150 mg deux fois/jour). Le traitement doit être poursuivi au long cours. En cas d'intolérance au dabigatran, les patients doivent être prévenus de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin traitant afin de passer à d'autres alternatives thérapeutiques adaptées pour la prévention de l'AVC et de l'ES associée à une fibrillation atriale. Cas particuliers : **Sujets âgés, patients présentant un risque hémorragique, insuffisance rénale, administration concomitante de Pradaxa et des inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine (P-gp)** (amiodarone, quinidine ou vérapamil), poids, sexe, insuffisance hépatique, passage de Pradaxa à un anticoagulant par voie parentérale, passage d'un anticoagulant par voie parentérale à Pradaxa, passage de Pradaxa aux antagonistes de la vitamine K (AVK), passage des AVK à Pradaxa, cardioversion, population pédiatrique, dose oubliée. **Mode d'administration** : Les gélules de Pradaxa doivent être avalées entières avec de l'eau, avec ou sans aliments. Les patients doivent avoir pour instruction de ne pas ouvrir les gélules, car cela pourrait augmenter le risque de saignement. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique « Liste des excipients » ; Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL min) ; Saignement évolutif cliniquement significatif ; Lésion ou maladie à risque significatif de saignement majeur, telle qu'ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de néoplasies malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracranienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalie vasculaire majeure intracranienne ou intracérébrale ; Traitement concomitant avec tout autre agent anticoagulant, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, apixaban, etc), sauf en cas de changement de traitement pour Pradaxa ou inversement (Cf « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (Cf « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ») ; Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie ; Traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et le tacrolimus. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*** : Insuffisance hépatique ; Risque hémorragique ; Administration de fibrinolytiques pour le traitement des AVC ischémiques aigus ; Interactions avec les inducteurs de la P-gp ; Actes chirurgicaux et interventions : **Phase pré-opératoire, rachianesthésie/anesthésie péridurale/ponction lombaire, patients avec un risque accru de saignements en période post-opératoire** ; Patients à haut risque de mortalité chirurgicale et présentant des facteurs de risque intrinsèques d'événements thromboemboliques ; Infarctus du myocarde ; Patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques ; Colorants. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*** : Anticoagulants et antiagrégants plaquettaires ; Interactions liées au profil métabolique du dabigatran etexilate et du dabigatran ; Interactions avec des transporteurs : **inhibiteurs de la P-gp, inducteurs de la P-gp, autres médicaments ayant une incidence sur la P-gp, substrats de la P-gp** ; Traitement concomitant avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) ou des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) ; pH gastrique. **Fécondité, grossesse et allaitement***. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines***. **Effets indésirables*** : Au total, 22 % des patients présentant une fibrillation atriale traités pour la prévention de l'AVC et de l'ES (traitement à long terme allant jusqu'à 3 ans) ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenant au total chez 16,5 % des patients présentant une fibrillation atriale traités en prévention de l'AVC et de l'ES. Bien que de fréquence faible dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à un handicap, à une menace du pronostic vital, voire même à une issue fatale. **Surdosage***. **Propriétés pharmacodynamiques*** : Groupe pharmacothérapeutique : inhibiteurs directs de la thrombine. **Propriétés pharmacocinétiques***. **Données de sécurité précliniques***. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES***. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Pradaxa 110 mg, gélules : (60 x 1 gélule) : EU/1/08/442/007 - CIP 34009 385 262 0 2 - Prix : 75,78 € / CTJ ; 2,53 €. Pradaxa 150 mg : (60 x 1 gélule) : EU/1/08/442/011 - CIP 34009 419 453 8 0 - Prix : 75,78 € / CTJ ; 2,53 €. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **Liste I**. Boîtes de 60 x 1 gélule : Remboursées Sec. Soc à 65 % - Agréé collect. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : Pradaxa 110 mg : 18 mars 2008 ; Pradaxa 150 mg : 01 août 2011. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 26 juillet 2012. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Boehringer Ingelheim International GmbH, D-55216 Ingelheim am Rhein, Allemagne. Représentant local : Boehringer Ingelheim France, 14 rue Jean Antoine Boif, 75013 Paris. Information médicale : 12 rue André Huet 51100 Reims - **Information médicale** : 03 26 50 45 33. *Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> ou sur demande auprès du Laboratoire. Pradaxacommunes_FA110-150-MLA-260712-v1.doc

Pour en savoir plus : www.anticoagulant.fr

 **Boehringer
Ingelheim**

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. Gorgon,
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 Lorgeril, 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. Gobel, Pr T. Gillebert,
Pr X. Girel, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau,
Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon,
Pr L. Hittinger, Pr B. Iung, 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. Foul, 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. Massouze, Dr J.L. Monin, Dr M.C. Morice,
Dr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen,
Dr O. Pazioud, 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

Gaëlle Cauvin, Léa Iacazio

PUBLICITÉ

Dominique Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

Marc Perazzi

MAQUETTE, PAO

Dominique Pluquet, Elodie Lelong

IMPRIMERIE

Impression : bialec – Nancy
95, boulevard d'Austrasie
CS 10423 – 54001 Nancy cedex
Commission Paritaire : 0117 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 3^e trimestre 2012
PEFC/10-31-1745



Cahier 1
Septembre 2012 #288

→ TRIBUNE

- 4 Le changement, c'est maintenant...
ou c'est permanent ?
F. Diévert

→ LE DOSSIER

TAVI

- 13 Editorial :
Développement, situation actuelle
et perspectives
H. Eltchaninoff
- 15 Histoire du TAVI et perspectives
A. Cribier, H. Eltchaninoff
- 21 A qui proposer cette technique ?
E. Durand, B. Borz, M. Godin,
C. Tron, A. Cribier, H. Eltchaninoff

- 24 Résultats et risques de la procédure
M. Gilard

- 27 Le point de vue du chirurgien
J.P. Verhoye

- 31 En pratique, on retiendra

→ REVUES GÉNÉRALES

- 33 Les nouveaux anticoagulants oraux
s'attaquent à l'embolie pulmonaire
D. Delsart, P. Mismetti
- 39 Dysfonction de prothèse :
que faire devant des gradients élevés ?
D. Mohty

- 45 Quelle activité sportive proposer
à un patient valvulaire ?
L. Chevalier

→ REPÈRES PRATIQUES

- 49 Recherche de thrombus
dans l'auricule gauche en scanner
cardiaque : alternative à l'ETO ?
J.N. Dacher, C. Sanair, J. Caudron

Un bulletin d'abonnement est en page 19.

Image de couverture :
© Franck Boston – Fotolia.com

Le changement, c'est maintenant... ou c'est permanent ?

Un été initialement froid et pluvieux a été propice à la lecture de plusieurs des “rapports” sur la santé disponibles au premier semestre 2012. La plupart de ces textes ont pour vocation d’encadrer la pratique médicale et sont issus d’une des nombreuses administrations françaises. Cela rappelle que l’aspect libéral de la médecine (et de la pharmacie) n’a de libéral que le nom et que nous sommes, qu’on le veuille, le souhaite ou non, dans une médecine administrée. Peut-il en être autrement ?



→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Une synthèse de quelques points marquants de certains de ces rapports est proposée dans les lignes qui suivent. La nouvelle convention régissant la profession de pharmacien avec les Caisses d’Assurance Maladie y sera largement prise en compte.

Si, à la lecture de ces rapports, beaucoup de choses semblent changer, force est de constater que ce “changement” n’est pas nouveau. En effet, tous ces rapports sont inscrits dans la continuité de l’action des administrations, il ne s’agit pas de changements mais d’évolutions dont les prémices sont souvent anciennes. Le changement, ce n’est donc pas maintenant, mais en permanence, et les médecins y sont habitués.

La chute de l’innovation, c’est maintenant

Premier rapport, celui de l’activité 2011 de la HAS (Haute Autorité de santé), disponible au printemps 2012. Sa lecture rend compte que la chute de l’innovation en matière de traitement pharmacologique suit une pente probablement inexorable.

Si, à première vue, il peut être rassurant de constater qu’en 2011, 1 274 demandes concernant des médicaments ont été enregistrées auprès de la commission de transparence, ce chiffre impressionnant (3,4 demandes par jour de l’année) doit être ramené à ce qu’il comprend réellement en termes de nouveautés, en termes de niveau d’ASMR (Amélioration du service médical rendu) obtenue et, enfin, en termes de perspectives historiques.

Le rapport du nombre de nouveaux produits sur les enregistrements totaux : sur les 1 274 demandes enregistrées en 2011, seules 251 concernaient une première inscription et la commission a rendu 992 avis, autorisant 219 premières inscriptions, soit 22 % du total des avis rendus. Ainsi, un enregistrement sur 5 concerne un médicament potentiellement nouveau.

Les niveaux d’ASMR : sur le total des nouvelles inscriptions, 2 ont fait l’objet d’un commentaire (avis différé), 197 ont eu une ASMR de niveau 5 (pas d’amélioration

du service rendu), 14 ont eu une ASMR de niveau 4 (amélioration mineure), 1, une ASMR de niveau 3 (amélioration modérée), aucune une ASMR de niveau 2 (amélioration importante) et 1 seul médicament a eu une ASMR de niveau 1 (progrès thérapeutique majeur). Premier constat : 90 % des nouveaux médicaments ont eu une ASMR de niveau 5. Deuxième constat : dans ce rapport, la HAS fait cette remarque en évoquant l'ASMR d'un nouveau médicament : *“le service médical rendu, au stade de la première inscription, il serait préférable de parler de service médical attendu”*, ce qui indique que dans l'esprit de l'HAS, il n'y a pas de certitude entre ce qui a pu être montré dans une étude et ce qui sera constaté dans l'usage courant. Cela justifie entre autres le passage en commission de transparence de toutes les molécules tous les 5 ans afin de réévaluer le niveau d'ASMR. Une question maintenant : quel est le médicament ayant eu une ASMR de niveau 1 en 2011 ? Ce médicament est le Riastap, du fibrinogène humain, dont l'indication est *“Traitement des hémorragies chez les patients ayant une hypo- ou une afibrinogénémie congénitale avec une tendance aux saignements”*. D'après les données de l'avis de la commission de la transparence du 9 mars 2011, la prévalence du déficit congénital en fibrinogène serait de 0,15/100 000, ce qui correspondrait pour la France à 95 personnes. Troisième constat : certes tout progrès est bon à prendre surtout dans des maladies au pronostic qui peut être engagé par des hémorragies graves, mais le progrès thérapeutique semble se concentrer vers ce que les économistes appellent des niches...

La perspective historique : la diminution est inexorable et les chiffres parlent d'eux-mêmes. En 2006, il y a eu 488 premières inscriptions et 22 ASMR de niveau 1 ou 2, en 2007, ces chiffres étaient respectivement de 309 et 15, en 2008, de 267 et 7, en 2009, tiens, une embellie, ils étaient de 320 et 10, en

2010, de 315 et 4 pour arriver à 232 nouvelles inscriptions et une seule d'ASMR 1 ou 2 en 2011. Un nombre de nouveaux médicaments divisé par 2 en 6 ans et un nombre de médicaments à ASMR élevé divisé par 10 à 20...

[L'ANSM, c'est maintenant

Le 29 avril 2012, entre les deux tours de l'élection présidentielle est survenu un changement : la parution au *Journal Officiel* du décret relatif à sa gouvernance, faisant que l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) s'est substituée à l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des aliments et produits de santé). Cette création était la mise en application de l'une des principales mesures prévues par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

L'ANSM est dotée d'un nouveau mode de gouvernance, d'un nouveau mode de fonctionnement, d'un pouvoir plus étendu, d'une augmentation de budget et d'une mission de transparence accrue. Elle a toujours pour objectif de “garantir la sécurité des patients lors de l'utilisation des médicaments et des produits de santé”, en conservant et en complétant les missions de l'Afssaps.

Une nouvelle gouvernance : si le Pr Dominique Maraninchi, précédent directeur de l'Afssaps, reste le directeur général de l'ANSM, les industriels du médicament ne siègent plus au conseil d'administration. Y siégeront 9 représentants de l'Etat, des représentants de l'Assemblée Nationale (3 députés), du Sénat (3 sénateurs). Des commentateurs ont ainsi jugé que la gouvernance se fait donc maintenant sous le contrôle du parlement. Siégeront aussi au conseil d'administration 2 représentants de l'Assurance maladie, 1 représentant de l'Ordre national des médecins et 1

représentant de l'Ordre national des pharmaciens, 2 représentants des associations d'usagers du système de santé, 2 personnalités compétentes et 3 représentants du personnel de l'Agence. A l'exception des représentants de l'Etat, les membres du conseil d'administration ainsi que le directeur général de l'ANSM sont nommés pour trois ans, renouvelables une fois.

Un nouveau mode de fonctionnement : d'après son directeur, il est destiné à découpler les activités et services et il est prévu que 8 directions-produits (chargées de l'évaluation du rapport bénéfice/risque durant tout le cycle de vie des médicaments, dispositifs, préparations, produits biologiques...) travaillent en synergie avec 5 directions-métiers (affaires juridiques et réglementaires, évaluation, surveillance, contrôle, inspection). Une direction de la stratégie et des affaires internationales et une direction de la communication et de l'information ont été créées ainsi qu'un service de déontologie de l'expertise. Quatre directions-ressources doivent compléter la future organisation : ressources humaines, administration et finances, systèmes d'information, management de la qualité, des flux et des référentiels qui recevra, contrôlera et orientera les dossiers et documents parvenant à l'Agence et en assurera la traçabilité.

Des pouvoirs plus étendus : l'ANSM pourra désormais : inciter au développement d'une recherche indépendante orientée sur la sécurité des produits, mener des études de suivi, recueillir des données d'efficacité et de tolérance, faire réaliser des essais cliniques contre comparateurs actifs et contre placebo par les industriels et obtenir, de leur part, la communication d'informations de nature à influencer l'évaluation d'un produit. Ainsi, par exemple, l'ANSM devra être informée de toute restriction ou interdiction imposée par les autorités sanitaires étrangères.

TRIBUNE

En matière d'encadrement des prescriptions: permettre une limitation des prescriptions hors AMM via la mise en place de Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU), la réduction du nombre d'Autorisation Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives au profit d'ATU de cohorte.

En matière d'encadrement de la publicité: permettre un contrôle a priori des publicités pour des médicaments, destinées aux médecins. Ainsi, en la matière, suite à la parution d'un décret, depuis l'été 2012, toute publicité est vérifiée a priori et non a posteriori comme cela était le cas auparavant, et ne peut être diffusée que sur autorisation. Ce contrôle a pour objectif de rendre les publicités conformes à l'AMM et aux recommandations de bon usage au moment de la diffusion. Quatre plages annuelles de dépôt des "demandes de visa" (c'est bien le terme utilisé) sont ouvertes, la première a été ouverte en juillet 2012, l'examen des demandes par l'ANSM devant avoir lieu en août ou septembre.

En matière de police sanitaire: permettre un renforcement des sanctions financières à l'égard des industriels.

En matière budgétaire: une somme allouée plus importante, passant de 125 à 165 millions d'euros par an et devenant donc supérieure au budget de l'Afssaps. Son financement est exclusivement assuré par une subvention de l'Etat et non plus par des taxes ou redevances de la part des industriels.

Une transparence accrue: ainsi, pour l'Agence, "*le partage de l'information avec tous les publics (professionnels de santé, patients et grand public) constitue également un enjeu prioritaire*" avec notamment la mise en ligne des résultats des essais cliniques ayant abouti à la délivrance d'une AMM et une mise à disposition de tous des décisions de l'ANSM. Enfin, l'ANSM s'assurera de l'indépendance des experts qui participent aux tra-

vaux de l'Agence (déclaration publique d'intérêts, commission d'éthique...). Par ailleurs, l'obligation de transparence est étendue aux personnels cadres et non plus seulement aux experts. Leurs déclarations seront rendues publiques.

L'ITR, c'est maintenant ?

D'après le rapport de la HAS concernant son activité de 2011, dans un chapitre dénommé "*Evolution des critères d'évaluation du médicament*", la commission de transparence est en train d'élaborer un changement dans l'évaluation des traitements.

Si ce projet aboutit, les SMR et ASMR pourraient disparaître pour faire place à l'ITR, index thérapeutique relatif.

Ce changement est consécutif à la proposition n° 26 du rapport de la mission d'information du Sénat, "*Mediator: évaluation et contrôle des médicaments*" de juin 2011, qui préconise de "*supprimer la notion de SMR et substituer la notion de niveau de progrès thérapeutique (NPT) à celle d'ASMR*" et à la loi médicament du 29 décembre 2011 qui confie explicitement à l'ANSM l'évaluation et le suivi du rapport bénéfice-risque des médicaments et renforce le recours aux essais comparatifs dans le cadre de la procédure d'autorisation.

Comme il est stipulé que "la réalisation d'essais cliniques contre des stratégies thérapeutiques, lorsqu'elles existent, dans des conditions définies par décret en Conseil d'Etat" conditionne l'inscription au remboursement, ces essais étant par nature ceux qui fondent une appréciation de l'ASMR, la HAS a donc élaboré un Index Thérapeutique Relatif unique (ITR) qui évalue l'intérêt clinique d'un nouveau médicament par comparaison aux stratégies thérapeutiques de référence. Cet ITR à 5 niveaux permettrait de fournir les indications à la fois sur la décision de remboursement et la fixation du prix.

Cet index repose sur l'analyse de données comparatives, qui suppose la détermination par la commission de la transparence :

- du ou des comparateurs cliniquement pertinents ;
- des critères de jugement pertinents dans l'indication revendiquée ;
- de la recevabilité méthodologique des études présentées pour les démonstrations de supériorité et de non-infériorité, qu'il s'agisse des comparaisons directes ou indirectes, ces dernières devant être conformes aux recommandations de la HAS.

Le tout-générique, c'est maintenant

La substitution des traitements princeps par des génériques a diminué, passant de 82 % du répertoire en 2006, à 79 % en 2010 et à 72 % début 2012. Pour enrayer cette situation, l'UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie) a pris plusieurs mesures, et ce essentiellement dans le cadre de la nouvelle convention avec les pharmaciens, signée en avril 2012 (*Journal Officiel* du 6 mai 2012). Dans cette convention, l'article 21 qui a pour titre "*Participation du pharmacien à la maîtrise médicalisée des dépenses*" précise que "*L'action du pharmacien dans ce domaine tend à favoriser le bon usage des produits de santé, tout particulièrement pour les patients chroniques, ainsi que le développement des médicaments génériques.*" L'article 22, qui s'ensuit s'intitule: "*Rôle moteur du pharmacien dans le développement des spécialités génériques*".

Valorisation des "bons pharmaciens": Dans la convention, il est ainsi signalé que "*Les parties signataires souhaitent valoriser l'engagement des pharmaciens d'officine dans la délivrance de médicaments génériques. A cette fin, elles décident de mettre en place le dispositif... ayant pour objectif, d'une part, d'inciter le pharmacien à progresser dans la délivrance de médicaments génériques*

et, d'autre part, pour ceux ayant déjà atteint un niveau élevé de reconnaître leur engagement dans la substitution." Par reconnaissance veut-on dire incitation financière? Oui.

Incitation financière à atteindre un taux élevé et stable de substitution en génériques dans le répertoire : la convention précise que, pour plusieurs molécules servant d'indicateurs, des seuils de substitution ont été fixés. Ainsi, par exemple, pour la pravastatine, le taux de substitution doit être compris entre un seuil bas de 70 % et un seuil intermédiaire de 95 %. La rémunération individuelle du pharmacien d'officine pour chacun des indicateurs devient alors proportionnelle au nombre de boîtes (corrigé des grands conditionnements) délivrées sur la période de référence "d'arrivée". Elle est nulle dans le cas où aucune boîte n'a été délivrée par la pharmacie pour cette molécule.

Le calcul de la rémunération obéit aux principes suivants :

- si le taux de substitution atteint par le pharmacien est inférieur au seuil bas fixé par indicateur tel que défini en annexe II.1, le pharmacien ne perçoit aucune rémunération ;
- si le taux de substitution atteint par le pharmacien est supérieur au seuil bas fixé par indicateur mais inférieur au seuil intermédiaire, le pharmacien perçoit une rémunération en fonction de sa progression entre les deux périodes de référence ;
- si le taux de substitution atteint par le pharmacien est supérieur au seuil intermédiaire, le pharmacien perçoit une rémunération en fonction du niveau atteint sur la période de référence "d'arrivée".

Et comment est fixée la rémunération du pharmacien ? C'est très simple et c'est écrit en toutes "lettres" dans la convention à la page 81 : "La rémunération d'un pharmacien i pour une molécule m s'écrit de la façon suivante : Rémunération i , m = $t_i, m \times \text{VOL}_i, m \times \alpha \times \text{ECom} / \text{VOL}_{\text{totm}}$. Dans cette formule, i = le pharmacien, m

= l'indicateur par molécule(s), t_i, m = le taux de réalisation atteint par le pharmacien i sur la molécule m , VOL_i, m = les volumes de vente (nombre de boîtes corrigées des grands conditionnements) du pharmacien i pour la molécule m , VOL_{totm} = les volumes de vente totaux de la molécule m , ECom = l'économie potentielle et α : le coefficient de redistribution, fixé à 0,35." On comprend pourquoi les études de pharmacie durent si longtemps. Celles de médecine étant un tout petit peu plus longues, il est possible d'imaginer la formule fixant la rémunération en fonction d'objectifs qui pourraient figurer dans une nouvelle convention entre les médecins et l'UNCAM.

Constat : il y a donc une incitation financière à suivre les objectifs. Mais que se passe-t-il si les objectifs ne sont pas suivis : une simple absence de rémunération supplémentaire ? Non, la convention l'indique clairement : la non-atteinte des objectifs expose à des sanctions.

Sanctions en cas de non-atteinte d'un taux élevé et stable de substitution en génériques dans le répertoire : les pharmaciens dont le taux de substitution sera inférieur à 60 % s'exposeront à des sanctions conventionnelles. Les commissions paritaires locales les rappelleront à l'ordre et les sanctionneront si besoin. La non-atteinte persistante des objectifs de substitution tels que fixés dans la convention expose à des sanctions qui peuvent être par ordre d'importance : mise en demeure ; avertissement ; suspension du bénéfice de la contribution financière prévue à l'article 31.1.1 pour une période ne pouvant excéder 5 ans ; déconventionnement avec sursis ; déconventionnement ferme pour une période ne pouvant excéder 4 ans, assorti de l'obligation, dans le cas où l'officine demeure ouverte durant l'exécution de la sanction, de recruter un pharmacien remplaçant le pharmacien titulaire déconventionné, pour la durée de la sanction. Le pharmacien remplaçant devra être inscrit au tableau D de

l'ordre national des pharmaciens et ne devra pas avoir d'autre activité pendant la durée du remplacement ; il bénéficiera de l'application de la convention et en respectera les obligations.

Des menaces sans conséquences ? Non. Ainsi, en juillet 2012, une pharmacie des Deux-Sèvres a été déconventionnée par l'assurance maladie parce qu'elle n'avait pas atteint le seuil de substitution fixé, en résumé parce qu'elle n'avait pas délivré suffisamment de médicaments génériques. Elle ne peut donc plus appliquer aux clients le tiers-payant, dispensant les assurés sociaux de faire l'avance des frais. Sauf si elle embauche un pharmacien remplaçant conventionné. D'après la presse régionale, la pharmacie avait été mise en garde par sa Caisse d'assurance maladie mi-2011, et s'était alors vu fixer un objectif de 60 % de substitution en génériques pour la fin 2011. Elle n'a pu atteindre que 50 %. La pharmacie incriminée a alors indiqué qu'elle avait "fait son possible mais que cette situation était consécutive au fait que de nombreux médecins prescrivent des médicaments non substituables".

Tiers payant contre générique : à compter du 23 juillet 2012, pour bénéficier du tiers payant, les patients doivent accepter que leur pharmacien leur délivre des médicaments génériques à la place des médicaments de marque. Ce dispositif concerne tous les patients, même s'ils sont à la CMUC, à l'AME, pris en charge au titre d'un accident du travail ou d'une maladie professionnelle ou en affection de longue durée. Si un patient refuse un médicament générique, il devra régler directement le traitement au pharmacien et sera remboursé auprès de sa Caisse d'assurance maladie, en lui adressant la feuille de soins remise par le pharmacien et sur laquelle sont collées les vignettes. Les seules exceptions sont les cas où le médecin prescripteur aura appliqué la mention "non substituable" de manière manuscrite sur l'ordonnance en face de la spécialité.

TRIBUNE

Lutte contre le non-substituable : le médecin peut s'opposer à la prescription d'un générique. Pour des raisons tenant au patient, il peut dans certains cas porter la mention "non substituable", de manière manuscrite et écrite en toutes lettres, sans abréviation, avant la dénomination de chaque spécialité concernée (Art. L. 5125-23 du code de la Santé publique). L'abréviation "NS" n'est donc pas suffisante.

Toutefois, d'une part, les médecins apposant de façon systématique la mention "non substituable" sur l'ordonnance devront fournir des explications aux CPAM, et d'autre part, les médecins sont avertis de la mise en place du renforcement des mesures de substitution dans les pharmacies et les "récalcitrants" seront rappelés à l'ordre afin que les pharmaciens victimes d'un abus de la mention "non substituable" ne soient pas pénalisés par les pratiques de ces prescripteurs (d'après le site Amélie du Bas-Rhin).

Enfin, par la nouvelle convention des pharmaciens, les CPAM sont maintenant dotées des moyens de vérifier les prescriptions des médecins. Ainsi, chaque semaine, l'assurance maladie collecte dans toutes les pharmacies les duplicatas des ordonnances collectées. Selon leur convention, les pharmaciens doivent scanner les ordonnances et les transmettre par voie numérique (Internet ou CD Rom) à l'assurance maladie tous les quinze jours. Les pharmaciens sont financièrement aidés pour s'équiper en scanners.

La reconnaissance explicite d'un problème posé par les génériques, c'est maintenant

Dans la nouvelle convention des pharmaciens, le chapitre 28.3 propose d'"Assurer la stabilité de la délivrance des médicaments génériques chez les patients âgés". Il y est dit que les parties

signataires souhaitent réduire, chez les patients âgés, les risques éventuels de confusion entre les médicaments liés à la différence de conditionnement et de forme galénique. Pour ce faire, le pharmacien s'engage à garantir au patient de plus de 75 ans, pour un médicament générique donné, la délivrance dans son officine de la même marque selon les modalités définies par l'article 31.2.1. Les parties signataires s'accordent pour orienter l'action du pharmacien, dans un premier temps, sur les médicaments prescrits dans le cadre des traitements chroniques en cardiologie et en diabétologie. En bref, au-delà de 75 ans, quand un patient se rend régulièrement dans une même pharmacie, celle-ci doit lui délivrer, pour un princeps donné, toujours le même générique : n'est-ce pas reconnaître explicitement que les génériques peuvent induire un risque de confusion entre les médicaments, risque lié à la différence de conditionnement et de forme galénique ?

Comme pour les mesures précédentes, le respect de l'objectif permettra une rémunération supplémentaire pour le pharmacien : "L'engagement pris par le pharmacien dans le cadre de l'article 28.3 s'apprécie sur l'année civile. La stabilité est mesurée pour chacune des molécules listées à l'annexe II.2. La rémunération est accordée dès lors que 90 % des patients visés se voient délivrer une seule marque de médicament générique au cours de la période de référence. Si ce taux n'est pas atteint, la rémunération du pharmacien, telle que définie à l'annexe II.1, est réduite de 20 %, uniquement pour les molécules pour lesquelles le pharmacien n'a pas atteint le taux de stabilité fixé..."

Le pharmacien, salarié de l'UNCAM, c'est maintenant

Dans la nouvelle convention entre pharmacien et UNCAM, un chapitre est consacré à ce qui est dénommé

"l'honoraire de dispensation", chapitre qui précise que "Les parties signataires s'accordent sur la création d'un honoraire de dispensation destiné à diversifier le mode de rémunération des pharmaciens par rapport à la rémunération à la marge prévue à l'article L. 162-38 du code de la Sécurité sociale pour assurer les prestations suivantes : vérification de la validité de l'ordonnance ; vérification de l'admissibilité des renouvellements ; vérification de l'adéquation de la posologie prescrite ; vérification du respect des conditions réglementaires de prescription et de délivrance des médicaments à statut ou délivrance particulière ; contrôle des interactions au sein de l'ordonnance ; contrôle des facteurs de risque et des contre-indications dans les limites des connaissances de l'état de santé du patient ; contrôle des prescriptions abusives ; vérification de l'absence d'interactions au sein de l'ordonnance et avec les autres ordonnances du patient connues du pharmacien et conseils aux patients."

"Les parties signataires... conviennent de faire évoluer les honoraires de dispensation de façon coordonnée à la marge réglementée, en tenant compte des contraintes économiques des officines et des possibilités de l'ONDAM. Les parties signataires se fixent pour objectif qu'au terme de la présente convention les nouveaux modes de rémunération représentent environ un quart de la marge sur les médicaments présentés au remboursement."

Le suivi de l'INR par le pharmacien, c'est maintenant

Dans l'article 28, dans l'objectif de promouvoir la qualité de la dispensation, la prévention, le dépistage et l'accompagnement des patients atteints de pathologies chroniques, les parties signataires s'accordent sur l'importance de

l'accompagnement des patients par le pharmacien pour prévenir les risques iatrogéniques.

A ce titre, elles conviennent de privilégier dans un premier temps l'accompagnement des patients nécessitant un traitement au long cours d'anticoagulants oraux. Les parties signataires reconnaissent dans ce cadre la nécessité de s'assurer de la bonne observance du traitement par les patients concernés, de manière à favoriser son efficacité à long terme et une prise en charge optimisée. Pour ce faire, elles estiment nécessaire de s'attacher prioritairement au suivi biologique du patient, qui à lui seul permet d'évaluer l'efficacité du traitement.

Les parties signataires considèrent que l'implication des pharmaciens d'officine, en lien avec les médecins traitants, est de nature à améliorer l'observance des patients et à mieux prévenir les risques iatrogéniques liés aux anticoagulants. Pour être opérationnel, l'accompagnement par les pharmaciens des patients sous anticoagulants oraux doit s'appuyer sur des moyens issus tant de la coordination interprofessionnelle que de l'investissement du pharmacien dans les nouveaux modes de prise en charge du patient tels que définis au titre I. Sur ce dernier point, l'accompagnement du pharmacien passe par : un entretien à l'initiation du traitement ; la réalisation d'au moins 2 entretiens pharmaceutiques annuels, au cours desquels le pharmacien informe et conseille le patient sur le bon usage des médicaments qui lui ont été prescrits dans le cadre de son traitement ; le contrôle de la réalisation de l'INR ; en cas de besoin, la prise de contact avec le prescripteur avec l'accord du patient.

Dans le cadre de l'accompagnement des patients traités au long cours par anticoagulants oraux inscrits pour le suivi de leur traitement auprès du pharmacien désigné, une rémunération forfaitaire sur objectif est mise en place. Cette rémunération est fixée annuellement à 40 euros par patient inscrit auprès du pharmacien désigné.

taire sur objectif est mise en place. Cette rémunération est fixée annuellement à 40 euros par patient inscrit auprès du pharmacien désigné.

Les déremboursements des SMR insuffisants, c'est maintenant

Lors des dernières années, il y a eu 4 grandes vagues de déremboursements de médicaments (août 2003, mars 2006, janvier 2007 et décembre 2011). Cette année, il y a eu deux effets conjugués : une vague de 140 médicaments déremboursés le 1^{er} mars 2012 et une série progressive de déremboursements. Cette dernière se produisant lors du passage quinquennal des molécules en commissions de transparence émettant un avis défavorable au maintien du remboursement en ville et à leur prise en charge à l'hôpital en cas de SMR insuffisant.

Le bilan : sur la période 2002-2011, sur les 486 médicaments à service médical rendu (SMR) insuffisant toujours commercialisés en mars 2011, 369 ont été déremboursés tandis que 117 restaient remboursés à 15 % pour la plupart. Les médicaments à SMR insuffisant qui ont été déremboursés se répartissaient en 32 classes thérapeutiques différentes principalement concentrées sur les classes A07 (antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux), C05 (vasculoprotecteurs), N05 (psycholeptiques) et R05 (médicaments du rhume et de la toux). Le 1^{er} décembre 2011, 80 médicaments étaient déremboursés dont 17 vasodilatateurs et notamment le buflomédil et ses génériques dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des jambes au stade 2. Parmi les 140 médicaments déremboursés le 1^{er} mars 2012, figurent presque tous les "vasodilatateurs cérébraux" et les formules à base de Ginkgo biloba, utilisés

dans les artériopathies et le syndrome de Raynaud.

Les conséquences économiques : le premier effet d'un déremboursement est une baisse immédiate de sa prescription et une réduction importante du nombre de boîtes de médicaments vendues. L'augmentation de l'automédication sur les médicaments déremboursés ne compense pas la forte baisse des quantités vendues. Pour les patients continuant à consommer ces médicaments (sur prescription ou en automédication), le prix augmente en moyenne de 43 % à 50 % après le déremboursement, d'après un rapport de l'IDRES de 2011 et un rapport de la Mutualité française en 2007. D'après ce rapport de la Mutualité française, quand un médicament est déremboursé, s'il reste disponible en pharmacie, à un prix plus élevé que lorsqu'il était remboursé, cette augmentation du prix se répartit pour 60 % en marges de grossistes et pharmaciens, pour 26 % en augmentation du prix du fabricant (hors taxe) et pour 14 % en TVA. Un déremboursement fait, en moyenne et dans l'année qui suit, chuter de 61 % les prescriptions, de 50 % le chiffre d'affaire et augmenter de 33 % le taux d'automédications. Concernant les médicaments déremboursés, si l'automédication a augmenté de 33 % entre 2005 et 2006, cela n'a représenté que 8 millions de boîtes vendues en plus en 2006, alors que 115 millions de boîtes prescrites de moins ont été délivrées en 2006 par rapport à 2005.

Un cas particulier, la trimétazidine : en France, la trimétazidine et ses génériques ne sont plus remboursés par la Sécurité sociale depuis le 1^{er} mars 2012, la commission de la transparence ayant attribué au médicament un SMR insuffisant dans toutes ses indications. Une information de l'ANSM du 12 juillet précisait que la trimétazidine ne devait plus être prescrite pour le traitement d'acouphènes, de vertiges ou de troubles de la vision, et ne devait être

TRIBUNE

utilisée que dans le traitement symptomatique de l'angor stable, uniquement en seconde intention et en association aux médicaments de référence, chez les patients ayant une intolérance ou une réponse insuffisante aux autres traitements de l'angor.

Autre cas particulier, la disparition d'une classe, les veinotoniques : en France, en 1996, il y avait 106 spécialités veinotoniques. Les veinotoniques, dont le SMR avait été considéré comme insuffisant ont, dans un premier temps, été pris en charge à un taux transitoire de 15 % du 1^{er} février 2006 au 1^{er} janvier 2008, date à laquelle ils ont été déremboursés. Le simple passage à la vignette orange (indiquant un remboursement hors mutuelle à 15 %) avait déjà eu une influence économique. Ainsi, un rapport de la DREES de 2009 indiquait que *“La réforme a eu un impact significatif sur le chiffre d'affaires des ventes de veinotoniques en France. Même si une tendance à la baisse avait déjà été amorcée, l'année 2006 a fait apparaître un décrochage (baisse de 32,2 %, données EPPM) qui marque l'effet de la réforme : le chiffre d'affaires issu des ventes de veinotoniques aux officines est passé de 330 millions d'euros en 2005 à 224 millions d'euros en 2006.”*

Les remboursements attendus, c'est maintenant

>>> Actualité administrative des NACO (nouveaux anticoagulants oraux)

Alors que les résultats de l'étude RE-LY évaluant comparativement le dabigatran et la warfarine dans la prise en charge de la fibrillation atriale (FA) sont disponibles depuis septembre 2009, le *Journal Officiel* dévoilant le prix accordé par le CEPS à ce médicament dans cette indication et fixant l'autorisation de prise en charge par la solidarité nationale date de juillet 2012. Soit 3

ans d'attente pour la France. Concernant le rivaroxaban, son étude d'évaluation dans la FA, l'étude ROCKET AF, a été publiée en août 2011, et c'est un *Journal Officiel* de juillet 2012 qui permettait le remboursement de cette molécule dans l'indication de prise en charge de la FA. En résumé, nous pouvons maintenant prescrire tant le dabigatran que le rivaroxaban en place d'un AVK dans la prévention des événements emboliques chez des patients ayant une FA et le coût du traitement sera pris en charge par la solidarité nationale.

Une ASMR 5 : ces traitements sont considérés comme un progrès par les médecins et les patients et plusieurs médecins ont pu être surpris que le niveau d'ASMR fixé par la commission de transparence pour ces deux molécules soit de niveau 5, c'est-à-dire sans amélioration du service médical rendu. Le rapport de la HAS paru au printemps et concernant son activité de 2011 permet d'éclairer une des raisons de ce niveau d'ASMR : ce qui est demandé pour avoir un ASMR de niveau plus élevé est de disposer d'au moins une étude en double aveugle (or ni RE-LY ni ROCKET AF n'ont été conduites en double aveugle) et, de plus, il est précisé dans ce rapport qu'une étude de “non-infériorité démontre l'absence de progrès” et qu’“en cas de supériorité démontrée, l'importance de la différence permet de quantifier l'ASMR en 4 niveaux : mineur (4), modéré (3), important (2), majeur (1).”

Un point d'information de l'Afssaps en avril 2012 : avant de disparaître dans l'ANSM, l'Afssaps a fourni une information concernant l'usage des NACO dans la FA. Il y est précisé que *“Les nouveaux anticoagulants oraux, dabigatran et rivaroxaban, sont une alternative aux anti-vitamines K (AVK), particulièrement en cas de fluctuations de l'INR en dehors de la zone thérapeutique”* et qu’*“Il n'y a pas d'argument pour changer le traitement d'un patient stabilisé sous AVK.”*

Un état des lieux de l'ANSM en juillet 2012 : dans un rapport publié en juillet et intitulé *“Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance”*, l'ANSM précise que de nouveaux anticoagulants oraux sont maintenant disponibles :

- comme tout anticoagulant, ils sont associés à un risque hémorragique ;
- ils n'ont pas d'antidote spécifique ;
- il existe un risque potentiel de mésusage en raison de leur nouveauté, des dosages différents en fonction des indications en traitement prophylactique ou curatif, de l'absence de surveillance biologique (pouvant impliquer une moins bonne observance et une moins bonne surveillance), des risques hémorragiques associés à l'insuffisance rénale, à l'âge et à un faible poids corporel, de l'élargissement possible des indications compte tenu de la facilité d'emploi des médicaments. La fonction rénale des patients doit être systématiquement évaluée avant la mise en route du traitement, et surveillée. Ils font l'objet d'un suivi au niveau européen dans le cadre des Plans de Gestion des Risques (PGR), et un suivi renforcé de pharmacovigilance a été mis en place au niveau national.

>>> Le ticagrelor

L'étude ayant validé le bénéfice clinique du ticagrelor, l'étude PLATO, a été présentée le même jour que l'étude RE-LY, en septembre 2009, et ce n'est que depuis juillet 2012 que cette molécule est disponible et remboursable avec une ASMR de niveau 4 et avec comme indication : *“...en association à l'acide acétylsalicylique, dans la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST, infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST, incluant les patients traités médicalement ou traités par une intervention coronaire*

percutanée ou traités par un pontage aorto-coronaire.”

Il aura donc fallu 3 ans pour disposer dans la pratique d'une molécule qui améliore le pronostic de patients traités pour syndrome coronaire aigu, comparativement au traitement qui faisait jusqu'ici référence, le clopidogrel.

>>> Les valves aortiques percutanées

Dans le rapport d'activité 2011 de la HAS, il y a un chapitre intitulé “*Implantation des valves aortiques : encourager et accompagner l'innovation*”. Il y est précisé que, dès 2008, l'implantation des valves aortiques transcathédriques (TAVI) aux patients atteints de rétrécissements aortiques (RA) sévères et pour lesquels la chirurgie était contre-indiquée, a été évaluée précocement afin de ne pas retarder sa mise à disposition, tout en évitant un accès non maîtrisé à une technique insuffisamment évaluée et donc porteuse de risques sanitaires et/ou financiers excessifs. En 2011, la HAS a procédé à la réévaluation de cette technique pour les patients

atteints de RA symptomatiques sévères, et a confirmé le TAVI, technique disponible depuis 2009, comme une alternative thérapeutique pour les patients ayant une contre-indication au remplacement valvulaire aortique chirurgical.

La prise en charge de cette innovation, autorisée initialement sous conditions (33 centres habilités à pratiquer l'intervention), a été maintenue, la HAS considérant que le taux de survie à 1 an était acceptable même si les complications au TAVI existent.

La sélection des patients éligibles à cette technique doit être encadrée et réalisée par une équipe multidisciplinaire pour évaluer le risque opératoire et les comorbidités. De plus, cet acte ne doit pas être réalisé à titre compassionnel chez les patients ayant une espérance de vie inférieure à 1 an, ni chez les patients refusant la chirurgie alors qu'ils y sont éligibles.

La réévaluation de l'implantation des valves aortiques par voie transcathédrique est d'ores et déjà inscrite au programme de travail 2014 de la HAS.

Le changement, c'est en permanence

Comme on peut le constater à la lecture de ces lignes, la pratique cardiologique ne cesse d'évoluer, tant dans son cadre réglementaire qu'interprofessionnel, notamment du fait des nouvelles missions confiées aux pharmaciens, mais aussi en termes de pratique avec le déremboursement progressif d'une partie de la pharmacopée, avec le passage massif au générique (il est estimé que 80 % des traitements prescrits par les cardiologues sont maintenant disponibles sous forme de génériques) et avec l'arrivée d'innovations, mêmes si celles-ci deviennent relativement rares.

Si le médecin se doit d'être informé des progrès médicaux, il doit aussi connaître les évolutions réglementaires, administratives et économiques qui vont influencer sa pratique.

Espérons que la crise de l'innovation et les nouvelles réglementations concernant notamment la publicité permettront encore longtemps de disposer d'outils de formation médicale continue comme la revue *Réalités Cardiologiques*.

Innovations TAVI

Dans le cadre du suivi de ses innovations portant sur la technique TAVI, Edwards Lifesciences a annoncé l'approbation du marquage CE de sa valve SAPIEN XT 29 mm. Grâce à cette valve plus large, le portefeuille de valves transcathéter d'Edwards offre désormais trois tailles de valves disponibles pour la mise en place par voies transfémorale et transapicale, permettant ainsi aux équipes de cardiologie de traiter une population plus étendue de patients.

Le comité consultatif d'évaluation de la *Food and Drug Administration* (FDA) a également préconisé l'agrément de la valve transcathéter Edwards SAPIEN, implantable par voies transfémorale ou transapicale, pour les patients jugés à haut risque. Le panel d'experts de la FDA a voté à 11 voix pour, 0 contre et 1 abstention pour cette recommandation.

J.N.

D'après un communiqué de presse de la Ste Edwards Lifesciences

TRAITEMENT MÉDICAL
STANDARD*

20%

**RÉDUCTION ABSOLUE DE LA MORTALITÉ
TOUTES CAUSES CONFONDUES À 1 AN¹**

IMPLANTATION TRANSCATHETER
D'UNE VALVE AORTIQUE (TAVI)
DÉPLOYÉE PAR BALLONNET

Une nouvelle option pour vos patients à haut risque présentant une sténose aortique en cas de contre-indication chirurgicale

Dans la cohorte B de l'étude clinique de référence - l'étude PARTNER - chez les patients ayant reçu une valve aortique Edwards SAPIEN déployée par ballonnet par implantation transcathéter, il a été constaté une diminution absolue de 20 % de la mortalité toutes causes confondues à un an¹ par rapport au groupe contrôle (traitement médical standard).

*Les patients du groupe contrôle ont reçu la meilleure prise en charge médicale qui fréquemment (78,2 %) comprenait une valvuloplastie aortique par ballonnet.

Références: 1. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363(17):1597-1607.

Pour usage professionnel. Pour une information complète notamment concernant les indications, contre-indications, mises en garde, précautions d'emploi et effets indésirables, se référer à la notice d'utilisation fournie avec les produits Edwards, Edwards Lifesciences, le logo en E stylisé, PARTNER et SAPIEN sont des marques d'Edwards Lifesciences Corporation.
©2011 Edwards Lifesciences. Tous droits réservés. EF2391/10-11/THV.

Edwards Lifesciences

Irvine, USA | Nyon, Switzerland | Tokyo, Japan | Singapore, Singapore | São Paulo, Brazil
Edwards Lifesciences SAS (France): tél. 01 30 05 29 29



LE DOSSIER TAVI

Editorial

Développement, situation actuelle et perspectives

En 2012, l'implantation des valves aortiques par cathétérisme cardiaque (ou TAVI pour *Transcatheter Aortic Valve Implantation*) est entrée dans le monde réel. Elle offre une possibilité thérapeutique nouvelle et potentiellement salvatrice à des milliers de patients atteints de rétrécissement aortique calcifié (RAC) jugés non opérables ou à très haut risque chirurgical, des patients dont le pronostic spontané en l'absence de remplacement valvulaire est catastrophique.



→ **H. ELTCHANINOFF**

Service de Cardiologie,
Hôpital Charles Nicolle, ROUEN.

A ce jour, plus de 50 000 patients ont été traités par TAVI depuis le premier cas réalisé à Rouen le 16 avril 2002 [1, 2], une expérience acquise à l'aide de deux modèles de prothèses : la valve d'Edwards, expansible par ballonnet, développée par notre équipe, et la valve auto-expansible Corevalve de Medtronic, implantée pour la première fois en 2004.

Le succès actuel et l'expansion mondiale du TAVI est extraordinaire lorsque l'on se souvient des critiques constantes et agressives de tous les experts pendant 15 années de recherche, et le scepticisme qui a suivi la réalisation de nos premiers cas pourtant déjà démonstratifs. Le 10^e anniversaire de la première implantation a été célébré le 13 mai à Rouen devant une assistance de près de 600 personnes venant de 50 pays, ce qui souligne l'intérêt soulevé dans le monde par cette technique en pleine expansion.

Pour ces mêmes patients, la dilatation aortique au ballonnet [3] développée à Rouen en 1985 avait connu aussi une expansion mondiale avant d'être progressivement abandonnée en raison d'un taux de resténose précoce inacceptable et d'une absence d'efficacité sur la mortalité. L'idée du TAVI est née précisément du souhait de trouver une solution à cette limitation. Comme Alain Cribier le rapporte plus loin dans ce dossier de *Réalités Cardiolgiques*, le développement de cette technologie a été long et difficile, mais les obstacles ont été franchis, étape par étape, malgré la difficulté inhérente à la réalisation des premiers cas dans des situations compassionnelles.

Depuis dix ans, l'amélioration des techniques et des résultats a été stupéfiante. Les valves sont implantées actuellement par voie transfémorale percutanée

LE DOSSIER TAVI

dans la majorité des cas (> 70%) et, lorsque l'artère n'est pas utilisable, par voie sous-clavière (CoreValve), ou par voie transapicale ou transaortique (Edwards) nécessitant une petite ouverture chirurgicale du thorax. Le succès est obtenu dans près de 98 % des cas et les complications sont en régression constante avec les moyens modernes d'imagerie utilisés pour sélectionner les patients et l'amélioration continue des prothèses et du matériel de délivrance. En l'absence de complications, l'amélioration fonctionnelle est quasi immédiate et la sortie obtenue en quelques jours, sans rééducation fonctionnelle. Les complications sont dominées par les AVC, les complications vasculaires et l'insuffisance aortique paravalvulaire, dont la prévention fait l'objet de recherches extensives. En raison du manque de recul, la durabilité des prothèses ne peut être comparée à celle des valves chirurgicales. Néanmoins, les cas de dégénérescence valvulaire sont absolument exceptionnels après quatre ans de suivi, voire plus de six ans pour certains patients rouennais.

De très nombreux registres nationaux et internationaux dont le registre européen SOURCE [4] et le registre français (FRANCE 2) [5] sur plus de 3 000 cas, publié cette année dans le *New England Journal of Medicine*, ont permis de conforter la place du TAVI et de mieux cerner ses indications et ses limites. L'étude pivot randomisée PARTNER aux Etats-Unis [6, 7], menée avec la valve Edwards, a confirmé récemment la très haute supériorité du TAVI par rapport au traitement médical chez les patients non opérables, et son équivalence par rapport à la chirurgie cardiaque chez les patients à hauts risques en termes de survie et de réhospitalisation à un

et deux ans. Au vu de ces résultats, la FDA a validé le TAVI pour les patients non chirurgicaux et son accord pour les patients à hauts risques est attendu, un beau succès pour une technique née en France.

Le TAVI est aujourd'hui réalisé dans plus de 500 centres en Europe dont 33 en France, sélectionnés en fonction du volume de patients traités et de l'expérience des équipes en cardiologie interventionnelle et chirurgie cardiaque. Depuis le remboursement par l'Assurance Maladie obtenu en 2010, le nombre de patients traités ne cesse d'augmenter dans notre pays pour atteindre plus de 200 patients chaque mois.

Les recommandations des Sociétés Savantes, mises à jour ce mois-ci en Europe, doivent être scrupuleusement respectées en ce qui concerne la sélection des patients et la réalisation de la procédure. Les indications restent encore limitées aux sujets non opérables, à haut risque ou particulièrement fragiles. Elles doivent être validées par un collège de cardiologues, chirurgiens cardiaques, anesthésistes, radiologues, et éventuellement gériatres.

Une extension des indications à des patients à risque intermédiaire est à prévoir dans les années qui viennent en fonction du résultat d'études européennes (SURTAVI) et américaines (PARTNER 2) en cours. Une indication particulière et prometteuse est celle du traitement par TAVI des bioprothèses chirurgicales dégénérées.

Si le remplacement aortique chirurgical reste le "gold standard" pour tous les patients atteints de RAC et sans risque opératoire élevé, le TAVI s'impose aujourd'hui comme une solution alternative remarquable dans les autres

cas. Cette solution nouvelle doit être présente à l'esprit des médecins généralistes qui sont les premiers à détecter la maladie et qui ne doivent plus hésiter à demander l'avis d'un cardiologue pour des patients jusqu'alors considérés comme inopérables.

Bibliographie

1. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, BASH A *et al.* Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 2002; 106: 3 006-3 008.
2. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, TRON C *et al.* Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 1 214-1 223.
3. CRIBIER A, SAVIN T, SAOUDI N *et al.* Percutaneous transluminal valvuloplasty in acquired aortic stenosis in elderly patients: An alternative to valve replacement? *Lancet* 1986; 1: 63-67.
4. THOMAS M, SCHYMIK G, WALTHER T *et al.* Thirty-day results of the SAPIEN aortic bioprosthesis European outcome (SOURCE) registry: a European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*, 2010; 122: 62-69.
5. GILARD M, ELTCHANINOFF H, IUNG B *et al.* Registry of Transcatheter Aortic-Valve Implantation in High-Risk Patients. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1 705-1 715.
6. LEON MB, SMITH CR, MACK M *et al.*, for the PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 2010; 363: 1 597-1 607.
7. SMITH CR, LEON MB, MACK MJ *et al.*, for the PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2011; 364: 2 187-2 198.

L'auteur a déclaré être proctor pour Edwards Lifesciences.

LE DOSSIER TAVI

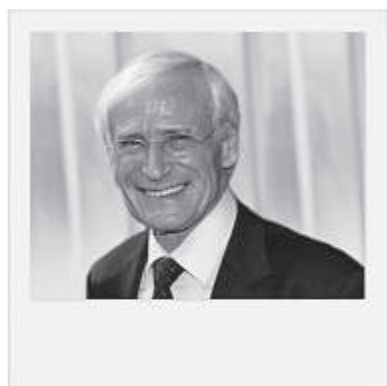
Histoire du TAVI et perspectives

RÉSUMÉ : Le développement du TAVI a été une longue odyssée depuis la naissance du concept dès les années 1990. Les premières prothèses montées sur ballonnet ont été expérimentées sur l'animal en 2000, avant la première implantation humaine à Rouen en 2002, suivie d'une première série rouennaise.

Deux modèles de valve sont utilisés actuellement, la valve d'Edwards expansible par ballonnet et la CoreValve auto-expansible, commercialisés depuis 2007.

Les registres post-marketing et l'étude randomisée américaine PARTNER (Edwards) ont confirmé la qualité des résultats et précisé les indications, encore limitées aux patients à haut risque.

En 2011, plus de 50 000 patients (33 centres en France) ont été traités par TAVI dans le monde avec des résultats en constante amélioration expliquant l'engouement des équipes et la probabilité d'une extension des indications dans un avenir proche.



→ **A. CRIBIER,
H. ELTCHANINOFF**
Service de Cardiologie,
Hôpital Charles Nicolle,
Université de Rouen,
ROUEN.

L'histoire du développement des valves aortiques percutanées (TAVI) en France par notre groupe (*fig. 1*) peut être considérée comme une *success story* dont les chances d'aboutir étaient à l'origine, dans les années 1990, quasi nulles. On ne peut donc que s'émouvoir du déve-

loppement extraordinaire de cette technologie, de son acceptation et de son expansion dans le monde, dix ans après l'"héroïque" première implantation humaine à Rouen, en avril 2002.

Nous retracerons ici les principales phases de cette odyssée, et ferons le

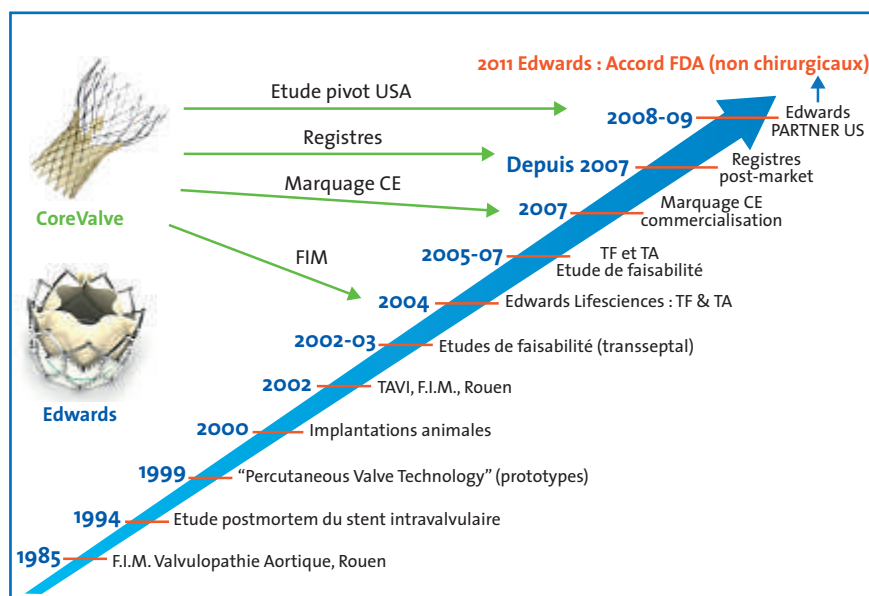


Fig 1 : Développement du TAVI, du concept à la période actuelle.

LE DOSSIER TAVI

point sur les prospectives, car l'histoire est loin d'être terminée.

Naissance d'un concept

Le point de départ de cette aventure peut être situé dès la fin des années 1980, avec la constatation décourageante de la fréquence des resténoses aortiques après dilatation au ballonnet du rétrécissement aortique calcifié (RAC). Nous avons initié cette méthode en septembre 1985 [1] dans l'espoir d'apporter une solution thérapeutique aux nombreux malades considérés à l'époque comme "non opérables", souvent au seul motif de leur âge. Cette technique qui permettait de pallier les symptômes de façon souvent remarquable, a connu un engouement mondial jusqu'à ce que l'on constate l'absence d'effet sur la survie et un taux de resténose de l'ordre de 80 % à un an [2].

Il fallait donc trouver une solution contre la resténose post-dilatation, et l'idée est venue de maintenir la valve ouverte de façon mécanique. L'essor des stents périphériques de Palmaz permettait en théorie d'envisager leur utilisation à cet effet.

Premières avancées, enthousiasme et frustration

En 1993 et 1994, des informations cruciales ont été obtenues à partir d'une étude autopsique chez l'Homme consistant à implanter des stents de Palmaz de 23 mm de diamètre au sein de valves calcifiées de RAC. Cette étude a démontré l'ouverture large, circulaire de l'orifice aortique après *stenting* et a permis de préciser la position et les dimensions idéales du stent permettant une implantation sous-coronaire sans contact avec le septum interventriculaire et le feuillet antérieur de la valve mitrale. En validant le concept de stent intravalvulaire dans le RAC, cette étude a été fondamentale.

Le modèle de valve utilisable, biologique ou non, ses caractéristiques physiques, son mode de fixation restaient à l'état d'hypothèses et de schémas. Durant quatre ans, nous avons recherché sans succès une compagnie biomédicale intéressée au développement du projet. Le scepticisme, voire l'ironie des experts étaient de règle, tant il apparaissait aberrant de concevoir un modèle de valve implantable par cathétérisme, notamment dans le cas particulier du RAC. Les complications potentielles, coronaires, aortiques, mitrales, cérébrales, mécaniques, étaient mises en avant et les ingénieurs jugeaient le projet irréaliste.

Percutaneous Valve Technologies : le bout du tunnel

Une start-up, *Percutaneous Valve Technologies*, a été finalement créée en 1999, dans le but de mener ce projet à bien. Avec l'aide d'une compagnie israélienne, un premier modèle de prothèse expansible par ballonnet était créé, une valve tricuspide en polyuréthane sertie au sein d'un stent en acier. L'idée d'une prothèse auto-expansible en nitinol était rejetée, compte tenu d'une résistance insuffisante à la compression. Les innombrables tests en laboratoire et en banc d'essai se sont révélés très satisfaisants.

Expérimentation animale : premiers résultats

En septembre 2000 pouvait être réalisée à Paris (Institut Montsouris) la première implantation en position valvulaire aortique sur la brebis à l'aide de ce modèle de prothèse. Sertie sur un ballonnet de 23 mm, elle était introduite par le tronc brachio-céphalique. Le résultat optimal obtenu a constitué un tournant dans le développement de cette technique.

La présentation de ce cas à Washington (congrès TCT) a soulevé un enthousiasme mémorable, et convaincu nombre d'investisseurs. Plus de cent implanta-

tions ont été réalisées ensuite sur l'animal durant deux ans, permettant cas après cas d'améliorer la prothèse et le système de délivrance. Des résultats à long terme ont été obtenus en développant un modèle expérimental original [3] qui a démontré l'absence de toute altération de la prothèse à 6 mois.

Première implantation humaine

Le 16 avril 2002, date de la première implantation chez l'homme à Rouen [4], marquera à jamais l'histoire de cette technique. La décision a été prise pour un patient jeune, de 57 ans, en choc cardiogénique lié à un RAC avec dysfonction ventriculaire majeure (fraction d'éjection à 12 %) et dont les multiples comorbidités contre-indiquaient le remplacement valvulaire. Après échec d'une dilatation aortique en urgence, la décision de tenter l'implantation percutanée en dernier recours s'est imposée, avec un soutien total de la famille et du patient. L'obstruction de deux pontages aortoiliaques imposait une voie d'abord transseptale qui rendait l'implantation encore plus risquée sur un patient mourant.

Cette première implantation fut néanmoins pleinement réussie et a confirmé la faisabilité de la technique, la qualité du résultat hémodynamique, l'absence d'occlusion coronaire, d'insuffisance mitrale, de BAV. Les présentations, la médiatisation et la publication de ce cas spectaculaire ont soulevé l'enthousiasme de la communauté médicale internationale.

Premières séries rouennaises

Deux études prospectives ont été menées à Rouen de 2003 à 2005 [5], incluant 40 patients en situation compassionnelle et en utilisant une valve modifiée en

péricarde équin. Ces études, menées par voie transseptale (80 % de succès), ont confirmé la faisabilité de l'implantation et la qualité du résultat hémodynamique et fonctionnel. Malgré l'extrême gravité des patients, plusieurs ont survécu au-delà de 2 ans, dont trois au-delà de 4 ans et un jusqu'à 6 ans et demi, sans aucune défaillance valvulaire. L'insuffisance aortique paravalvulaire fréquente était liée à la taille unique de 23 mm des valves disponibles.

L'extension progressive du protocole à d'autres centres européens et américains a toutefois souligné les limitations de la voie transseptale entre des mains moins entraînées. L'expansion du TAVI ne pouvait être envisagée qu'en modifiant la technologie et en rendant possible l'implantation par voie artérielle rétrograde, plus compatible avec l'expérience des équipes. Nous avons utilisé cette voie dans 7 cas (4 succès), mais il manquait un cathéter de délivrance adapté. Les progrès décisifs ont débuté après l'acquisition de notre start-up par Edwards Lifesciences.

Edwards Lifesciences : l'envol du TAVI

Cette compagnie, leader dans le domaine des bioprothèses chirurgicales, a rapidement modifié le matériel et les techniques d'implantation, en développant la valve Edwards SAPIEN (faisant suite à la valve Cribier-Edwards) de 23 et 26 mm, et des systèmes de délivrance pour la voie rétrograde (RetroFlex), évaluée par J. Webb au Canada et la voie transapicale (Ascendra) avec M. Mack et F. Mohr à Leipzig. Ces améliorations ont été évaluées hors du territoire national compte tenu des difficultés françaises de régulation. Ce n'est qu'avec un an de retard que les équipes françaises, dont la nôtre, ont pu être incluses dans les études européennes portant sur ces deux voies d'abord. Les résultats

satisfaisants, marqués toutefois par des complications spécifiques de ces deux accès sur des patients à très haut risque, ont abouti à une reconnaissance et un essor croissants du TAVI dans le monde.

En parallèle, depuis 2004, une valve concurrente faisait son chemin, la CoreValve, dont le stent auto-expansible en nitinol permettait l'utilisation de désilets d'introduction de calibres plus petits, un argument positif majeur pour nombre d'équipes. Le marquage CE a été obtenu en 2007 pour ces deux valves.

Confirmation de la place du TAVI dans l'arsenal thérapeutique du RAC

Plusieurs registres nationaux et internationaux [6-8] ont été menés avec les deux modèles de valve et leurs différentes voies d'abord après commercialisation. Plusieurs centaines de patients à haut risque ont été inclus en respectant les recommandations des sociétés savantes [9, 10]. Ces études ont contribué à préciser les critères cliniques et anatomiques d'inclusion, les aspects techniques d'implantation, la prévention et le traitement des complications. Les résultats immédiats et à long terme

n'ont cessé de s'améliorer avec l'expérience des équipes et les améliorations technologiques (fig. 2 et 3).

L'excellence des résultats hémodynamiques, l'amélioration durable de la symptomatologie, une mortalité inférieure aux scores prédictifs, ont été constamment observés. Les complications sont actuellement acceptables et comparables avec les deux modèles de valve, hormis les BAV complets manifestement plus fréquents avec la CoreValve.

Les résultats de l'étude américaine randomisée PARTNER-US avec la valve Edwards SAPIEN ont confirmé récemment l'extraordinaire bénéfice du TAVI chez les patients non opérables [11] avec une réduction de la mortalité de 20 % à un an, l'écart se creusant à 2 ans (indication validée par la FDA), et la similarité des résultats à un an sur la mortalité des patients à haut risque après TAVI ou chirurgie traditionnelle [12], autant de données cruciales pour l'avenir du TAVI.

En ce qui concerne la valve Edwards, le développement depuis 2010 du nouveau modèle SAPIEN-XT associé à une diminution marquée du calibre des introducteurs constitue une avancée technologique des plus prometteuses.

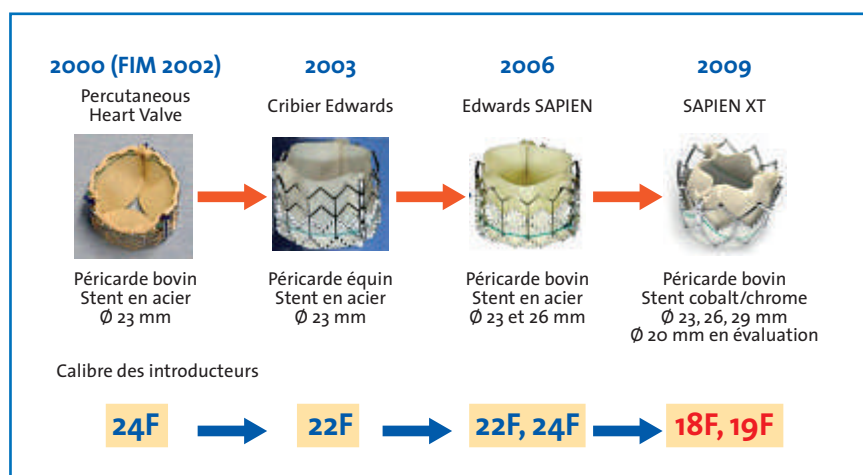


FIG 2 : Evolution des prothèses d'Edwards.

LE DOSSIER TAVI

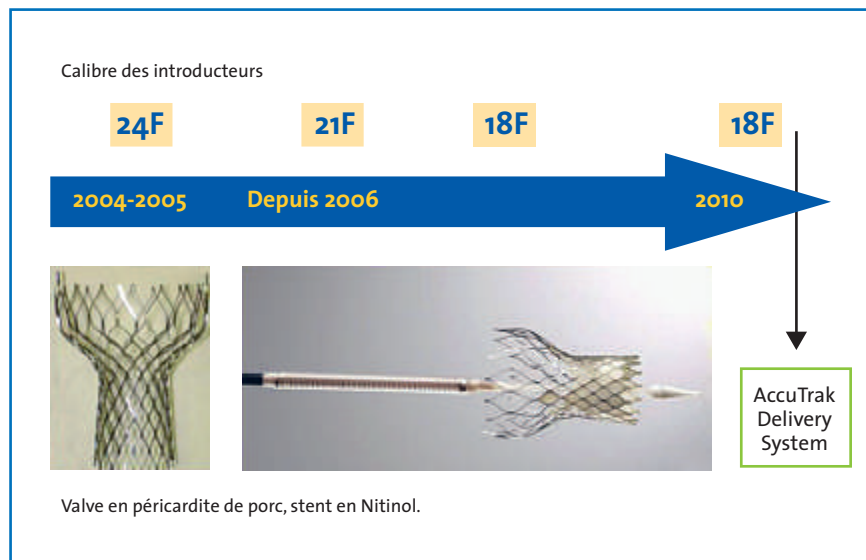


FIG 3 : Evolution des prothèses CoreValve.

A l'heure actuelle, environ 50 000 patients ont été implantés dans le monde avec les deux modèles de valve, dans plus de 500 centres en Europe, et la technique ne cesse de s'étendre en raison du besoin clinique évident auquel elle répond.

La situation en France

Pour des raisons administratives, il est regrettable que la France, pays pionnier du TAVI, n'ait pu participer aux étapes successives d'amélioration technologiques, toutes réalisées au Canada ou en Allemagne. Le retard de la France en nombre d'implantations s'est creusé jusqu'au remboursement du TAVI par l'Assurance Maladie en janvier 2010, et l'ouverture de 33 centres sélectionnés. Le nombre d'implantations en France ne cesse d'augmenter et sera de l'ordre de 1 500 sur l'année 2011, encore loin de l'Allemagne ou de l'Italie.

Néanmoins, parmi les nombreux registres nationaux, l'expérience française dans les registres FRANCE [13] et FRANCE 2 rapporte de façon remarquable et unique, sur plus de 3 000 patients traités avec les deux modèles

de valve, les résultats actuels du TAVI. Une augmentation du nombre de centres en France est imminente.

Prospectives

Compte tenu des résultats actuels, une extension des indications est imminente, mais la témérité des uns est tempérée par la prudence et le bon sens des autres. L'extension du TAVI à des sujets à risque intermédiaire, déjà en cours d'évaluation dans certains registres européens, devrait passer par l'amélioration des techniques, une réduction des complications graves et une meilleure appréhension de la durabilité des prothèses implantées.

La diminution du calibre des introducteurs favorisant la voie transfémorale percutanée et de nouvelles voies d'abord (transaortique) pourraient aboutir à une réduction des complications vasculaires et hémorragiques. La prévention des AVC par l'utilisation de filtres carotidiens après détection des malades à risque est souhaitable. La détermination de la taille de la prothèse, la précision de l'implantation pourraient être amé-

liorées par l'utilisation de nouvelles techniques d'imagerie. Surtout, la fiabilité des prothèses au-delà de trois ans reste encore mal connue. Le traitement des bioprothèses dégénérées (valve-in-valve) est une autre indication en cours d'évaluation, avec des résultats déjà très encourageants [14].

Enfin, l'avenir repose peut-être aussi sur l'essor de nouveaux modèles de valve qui sont tous à ce jour à un stade précoce de leur évaluation.

Conclusion

Vingt ans après la naissance du concept, le TAVI s'est affirmé comme une alternative valable et efficace à la chirurgie de remplacement valvulaire pour les patients à risque chirurgical élevé. Les indications doivent reposer sur une évaluation multidisciplinaire, incluant l'équipe médico-chirurgicale, les spécialistes en imagerie et les gériatres pour les patients les plus âgés. Savoir ne pas retenir l'indication fait aujourd'hui partie de la discussion. Pour les patients non opérables, le TAVI est devenu le premier choix thérapeutique.

Dans les cinq ans à venir, on peut s'attendre à une expansion du TAVI aux patients à moindre risque et à une explosion des centres dans le monde. Le frein reste toutefois le coût de la procédure et l'absence de programme de remboursement dans nombre de pays. Une simplification de la technique au profit d'abord percutanés fémoraux concernera certainement dans l'avenir une grande majorité de patients compte tenu des progrès technologiques en cours.

Bibliographie

1. CRIBIER A, SAVIN T, SAOUDI N *et al.* Percutaneous transluminal valvuloplasty in acquired aortic stenosis in elderly patients: An alternative to valve replacement? *Lancet*, 1986; 1: 63-67.

2. O'NEILL WW. Predictors of long term survival after percutaneous aortic valvuloplasty: Report of the Mansfield scientific balloon aortic valvuloplasty registry. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 17: 193-198.
3. ELTCHANINOFF H, NUSIMOVICI-AVADIS D, BABALIAROS V *et al*. Five month study of percutaneous heart valves in the systemic circulation of sheep using a novel model of aortic insufficiency. *Eurointerv*, 2006; 1: 438-444.
4. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, BASH A *et al*. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 2002; 106: 3006-3008.
5. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, TRON C *et al*. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve mid-term follow-up from the Initial feasibility studies: the french experience. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 1214-1223.
6. LEFEVRE T, KAPPETEIN AP, WOLNER E *et al*. on behalf of the PARTNER EU Investigator Group. One year follow-up of the multi-centre european PARTNER transcatheter heart valve study. *Eur Heart J*, 2011; 32: 148-157.
7. THOMAS M, SCHYMIK G, WALTHER T *et al*. Thirty-Day results of the SAPIEN aortic bioprosthesis european outcome (SOURCE) registry. A european registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*, 2010; 122: 62-69.
8. GRUBE E, SCHULER G, BUELLESFELD L *et al*. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second and current third generation self-expanding corevalve prosthesis: Device success and 30 day outcome. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 69-76.
9. BONOW RO, CARABELLO BA, KANU C *et al*. Acc/aha 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation*, 2006; 114: e84-231.
10. VAHANIAN A, ALFIERI O, AL ATTAR N *et al*. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Intervention (EAPCI). *Eur Heart J*, 2008; 29: 1463-1470.
11. LEON MB, SMITH CR, MACK M *et al*. for the PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 2010; 363: 1597-1607.
12. SMITH CR, LEON MB, MACK M *et al*. for the PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2011; 364: 2187-2198.
13. ELTCHANINOFF H, PRAT A, GILARD M *et al*. Transcatheter aortic valve implantation: Early results of the France (french aortic national corevalve and edwards) registry. *Eur Heart J*, 2010; 29: 1463-1470.
14. WEBB JG, WOOD DA, YE J *et al*. Transcatheter valve-in-valve implantation for failed bioprosthetic heart valves. *Circulation*, 2010; 121: 1848-1857.

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

réalités

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



Déductible des
frais professionnels

Bulletin d'abonnement

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 _____

COVERAM

Périndopril arginine - Amlodipine

Traitement de l'HTA essentielle et/ou de la maladie coronaire stable,
en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec périndopril et amlodipine pris simultanément à la même posologie.

2 indications
4 dosages

COVERAM 5 mg/5 mg,
5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, et
10 mg/10 mg, comprimés blancs.

Composition : 5 mg périndopril
arginine/5 mg amlodipine, 5 mg pér.
arg./10 mg aml., 10 mg pér. arg./5 mg
aml., 10 mg pér. arg./10 mg aml. **EEN :**
lactose. **Propriétés* :** IEC et inhibiteur calcique.

Indications : traitement de l'HTA essentielle et/ou
de la maladie coronaire stable, en substitution, chez les
patients déjà contrôlés avec périndopril et amlodipine pris
simultanément à la même posologie. **Posologie et mode
d'administration* :** Adultes : 1 cp/j le matin avt repas. Assoc. fixe
non appropriée pour trait. initial. Insuf. rén./sujet âgé et insuf. hépat. :

cf mises en garde spéciales et précautions d'emploi. **Contre-indications :**

Liées au périndopril : • hypersensibilité au périndopril ou à tout autre IEC
• antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC • angio-œdème héréditaire ou
idiopathique • 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (voir § Mises en garde spéciales et
précautions d'emploi et § Grossesse et allaitement). **Liées à l'amlodipine :** • hypotension sévère
• hypersensibilité à l'amlodipine ou à tout autre dihydropyridine • état de choc, incluant choc
cardiogénique • obstruction au niveau du système d'éjection du ventricule gauche (ex. degré élevé de sténose
aortique) • angor instable (sauf angor de Prinzmetal) • insuffisance cardiaque après infarctus aigu du myocarde (pendant
les 28 premiers jours). **Liées à COVERAM :** • Toutes les contre-indications relatives à chacun des monocomposants, citées
précédemment, doivent également s'appliquer à l'association fixe COVERAM comprimé • hypersensibilité à l'un des excipients. **Mises en**

garde spéciales et précautions d'emploi* : • hypersensib. / angio-œdème : arrêt immédiat du trait. et surveil. appropriée jusqu'à disparition
complète des sympt. • réact. anaphylactoides lors d'une aphasérèse des LDL ou d'une désensib. • risq. de neutropénie/agranulocytose/ thrombocytopénie/anémie

• risq. d'hypotens. en cas de déplétion volumiq. • patients à haut risq. d'hypotens. sympto. ou présentant une isch. cardiaq. ou maladie cérébrovasc. • hypotens. transitoire :

poursuite possible du trait. après normalisation de la PA et volémie • sténose de la valve mitrale et aortiq. / cardiomyop. hypertroph. • insuf. rén. (Cl_{cr} < 60 ml/min) : contrôle périodiq. K⁺ et créat., risque d'augment. de l'urée sanguine et de la créat. sériq. réversible à
l'arrêt du trait., risque majoré d'hypotens. sév. et d'insuf. rén. en cas d'hypertens. rénouv. • insuf. hépat. : arrêt trait. si jaunisse ou élévation enz. hépat. • race noire : tx plus imp. d'angio-œdème • toux • chir./anesthésie : risq. hypotens. • hyperkaliémie • diabétiq.

• insuf. card. • présence de lactose (patients présentant galactosémie congénit., malabsor. du glucose et galactose ou déficit en lactase) • assoc. non recommandée au lithium, diurétiq. épargneurs de K⁺, suppléments K⁺, dantrolène • grossesse : cf § Grossesse et
allaitement. **Interactions* :** • diurétiq. épargneurs de K⁺ (spironolactone, triamterène ou amiloride), suppléments K⁺ ou substituts de sel contenant du K⁺ : contrôle fréquent K⁺ • lithium : contrôle lithiémie • estramustine • AINS incluant aspirine ≥ 3 g/jour • anti-diab.

(insulines, sulfamides hypoglyc.) • diurétiq. • sympathomim. • Or • dantrolène (perfi.) • induc. du CYP3A4 (rifampicine, *Hypericum perforatum*, agents anticonvuls. comme carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone) • inhib. du CYP3A4
(itraconazole, kétoconazole) • bêtabloq. utilisés dans l'insuf. cardiaq. (bisoprolol, carvedilol, métoprolol) • baclofène • antihypertens. (tels que bêtabloq., vasodilat.) • corticostéroïdes, tétracosactide • alphabloq. (prazosine, alfuzosine, doxazosine, tamsulosine, térazosine)

• antidépres. tricycliq., antipsychoti., anesthésiq. • amifostine. Autres assoc. : en monothérapie, amlodipine a été administrée en toute sécurité avec des diurétiq. thiazidiq., bêtabloq., IEC, dérivés nitrés d'action prolongée, nitroglycérine sublinguale, digoxine, warfarine,
atorvastatine, sildénafil, anti-acides (hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, siméthicone), cimétidine, AINS, antibiotiq. et hypoglycémiant oraux, ciclosporine. **Grossesse* :** Déconseillé pendant le 1^{er} trim. Contre-indiqué aux 2^e et 3^e trim. **Allaitement* :**

Déconseillé. **Fertilité* :** modif. bioch. révers. au niv. du spermatozoïde chez cert. patients traités par des inhib. calciq. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines* :** risq. de sensation de vertiges ou fatigue. **Effets indésirables* :** Fréquents :

étourdissements, céphalées, somnolence, paresthésie, vertiges, troubles de la vision, acouphènes, hypotens. (et effets liés), palpitations, flush, dyspnée, toux, douleurs abdo., nausées, vomissements, dyspepsie, dysgueusie, diarrhée, constipation, prurit, rash, crampes
muscul., œdèmes et œdèmes périph., fatigue, asthénie. **Prescription et délivrance :** Liste I. COVERAM 5 mg/5 mg : AMM 34009 385 802 59 : 30 cp. Prix : 25,27 €. CTJ : 0,84 €. AMM 34009 385 806 00 : 90 cp. Prix : 71,21 €. CTJ : 0,79 €. COVERAM 5 mg/10 mg : AMM
34009 385 814 30 : 30 cp. Prix : 25,27 €. CTJ : 0,84 €. AMM 34009 385 819 59 : 90 cp. Prix : 71,21 €. CTJ : 0,79 €. COVERAM 10 mg/5 mg : AMM 34009 385 827 89 : 30 cp. Prix : 35,64 €. CTJ : 1,19 €. AMM 34009 385 831 51 : 90 cp.
Prix : 100,52 €. CTJ : 1,12 €. COVERAM 10 mg/10 mg : AMM 34009 385 839 60 : 30 cp. Prix : 35,64 €. CTJ : 1,19 €. AMM 34009 385 843 32 : 90 cp. Prix : 100,52 €. CTJ : 1,12 €. Remb. Séc. soc à 65 %. Collect. info. méd. : Therval Médical -

35, rue de Verdun 92284 Suresnes Cedex - Tél. 01 55 72 60 00. Les Laboratoires Servier - 50, rue Carnot - 92284 Suresnes Cedex France. *Pour une information complète, consulter le RCP disponible sur le site Internet de l'AFSSAPS.



1 comprimé par jour

LE DOSSIER TAVI

A qui proposer cette technique ?

RÉSUMÉ : L'implantation percutanée d'une valve aortique (TAVI) a gagné sa légitimité dans le traitement du rétrécissement aortique sévère considéré à haut risque chirurgical ou en cas de contre-indication à la chirurgie conventionnelle.

Trois valves aortiques implantables par voie percutanée sont commercialisées en Europe (marquage CE). Il s'agit depuis 2007 de la valve Edwards (Edwards Lifesciences, Irvine, California) et de la CoreValve (Medtronic, Irvine, California), et plus récemment (octobre 2011) de la JenaValve (JenaValve Technology, Munich). Fin 2009, le remboursement a été obtenu en France pour l'implantation de ces deux premiers modèles dans 33 centres homologués par la Haute Autorité de Santé (HAS).

Cette technique innovante est actuellement en pleine expansion et on estime que plus de 45 000 patients ont déjà bénéficié de cette nouvelle stratégie thérapeutique. Les indications actuelles restent celles fixées par la HAS, mais il est fort probable dans les années futures que le TAVI soit également proposé à des patients à moins haut risque chirurgical qu'aujourd'hui.



→ E. DURAND¹,
B. BORZ², M. GODIN²,
C. TRON², A. CRIBIER²,
H. ELTCHANINOFF²

¹ Service de Cardiologie,
Hôpital Européen Georges Pompidou,
PARIS.

² Service de Cardiologie,
Hôpital Charles Nicolle, CHU,
ROUEN.

Le rétrécissement aortique calcifié dégénératif (RA), ou maladie de Monckeberg, est une valvulopathie fréquente touchant 2 à 8 % des patients de plus de 80 ans. Quand le RA devient serré ($< 1 \text{ cm}^2$ ou $0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) et symptomatique, le traitement de référence est le remplacement valvulaire aortique (RVA) par voie chirurgicale. Cependant, environ un tiers des patients sont récusés pour la chirurgie en raison d'importantes comorbidités associées [1]. En l'absence de traitement radical, les patients atteints d'un RA serré et symptomatique ont une mortalité très élevée de 50 %, 75 % et 88 % à 1, 2, et 3 ans [1].

Depuis la première implantation d'une bioprothèse aortique par voie percutanée par le professeur Alain Cribier au CHU de Rouen en 2002 chez un patient porteur d'un rétrécissement aortique considéré inopérable, on estime à ce jour que plus de 45 000 patients ont été traités

dans le monde par un remplacement valvulaire aortique par voie percutanée [2].

Indications actuellement validées par la HAS depuis 2008

Les indications actuelles de l'implantation d'une valve aortique transcathéterée restent celles fixées par la HAS en 2008, et se limitent aux patients symptomatiques avec sténose aortique sévère calcifiée, sélectionnés suite à une décision collégiale faisant intervenir 4 médecins (cardiologue non interventionnel, cardiologue interventionnel, chirurgien cardiaque, anesthésiste).

Deux sous-populations sont distinguées : les patients contre-indiqués à la chirurgie conventionnelle et les patients considérés comme à haut risque chirurgical. Ces patients doivent présenter une sténose aortique dégénérative avec un

LE DOSSIER TAVI

gradient moyen supérieur à 40 mmHg et/ou une vélocité supérieure à 4 m/sec ou une surface valvulaire initiale inférieure à 1 cm² (index < 0,6 cm²/m²) et des symptômes liés au rétrécissement aortique, démontrés par une classe fonctionnelle NYHA supérieure ou égale à 2, ou classe 1 avec dysfonction ventriculaire (fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 40 %).

Les principales contre-indications à la chirurgie conventionnelle sont l'aorte porcelaine, l'existence de pontages aorto-coronaires perméables, les thorax irradiés ou hostiles (déformations thoraciques importantes) et l'insuffisance hépato-cellulaire. Les patients sont considérés à haut risque chirurgical si l'Euroscore Logistic est supérieur ou égal à 20 % et/ou un score STS supérieur ou égal à 10. Dans le cas où ces valeurs sont inférieures, la confirmation des comorbidités non prises en compte par ces indices devra être produite collégialement par l'équipe.

La HAS a récemment confirmé en octobre 2011, à la lumière des résultats du registre français FRANCE et FRANCE-2, l'accès et le remboursement de cette innovation thérapeutique en précisant néanmoins qu'une extension des indications est actuellement prématurée et qu'elle ne doit pas être réalisée à titre compassionnel chez les patients ayant une espérance de vie inférieure à 1 an, ni chez les patients refusant la chirurgie alors qu'ils y sont éligibles. D'autre part, la HAS a également demandé à ce que les patients soient informés de l'absence de données à moyen et long terme avec les valves percutanées. Une prochaine évaluation est prévue en 2014.

Modalités de sélection des patients

La sélection des patients est une étape cruciale indispensable pour garantir le succès de la procédure, l'obtention d'un

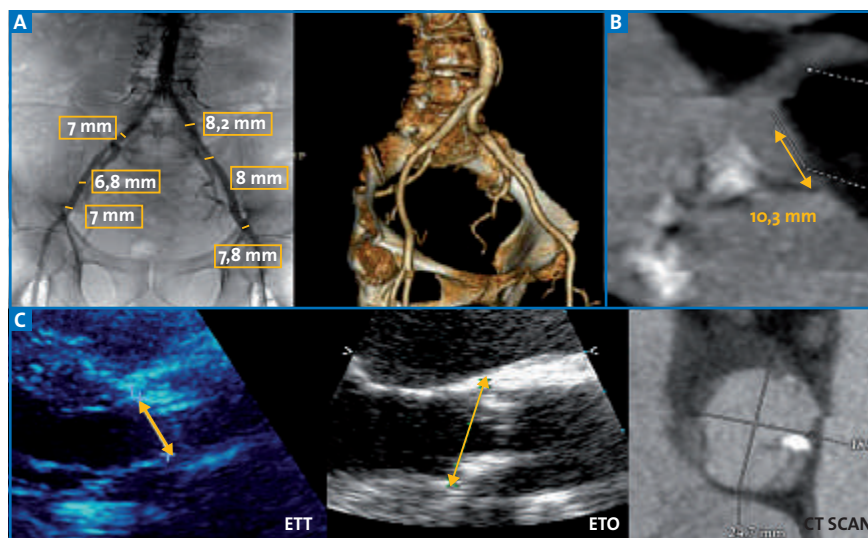


Fig. 1: A: Axes ilio-fémoraux (angiographie et scanner). B: Distance anneau-TC par TDM. C: Mesure de l'anneau aortique par échographie transthoracique (ETT), transœsophagienne (ETO), ou par scanner (TDM).

résultat hémodynamique optimal, tout en limitant au minimum les complications [3]. Quelle que soit la marque de valve utilisée, un bilan de faisabilité comprenant une coronarographie, une aortographie ilio-fémorale et sus-sigmoïdienne, un scanner cardiaque de l'aorte et des axes ilio-fémoraux, et une échographie cardiaque transthoracique ± transœsophagienne, est réalisé (**fig. 1**).

Au cours de ce bilan seront évalués le diamètre de l'anneau aortique afin de sélectionner le diamètre de la prothèse, le diamètre de l'aorte initiale (< 43 mm pour la CoreValve uniquement), l'existence d'une coronaropathie notamment sur les troncs proximaux pouvant conduire à la réalisation d'une angioplastie préalable, la distance entre l'anneau aortique et les ostia coronaires. La mesure de l'anneau aortique est très importante pour éviter d'une part de choisir une prothèse trop large exposant le patient à la survenue d'une rupture de l'anneau dont l'issue est très souvent mortelle, ou au contraire trop petite, favorisant ainsi l'existence d'une insuffisance aortique paravalvulaire importante. Il n'existe pas actuellement de gold standard pour mesurer

l'anneau. La plupart des équipes utilisent l'échographie transthoracique et/ou transœsophagienne. Enfin, ce bilan permettra également de définir par quelle voie sera implantée la valve.

On discute habituellement en première intention la voie artérielle fémorale du fait de son caractère moins invasif qu'une voie chirurgicale transapicale ou sous-clavière. Les critères nécessaires à une implantation fémorale sont un diamètre ilio-fémoral minimal > 6 à 6,5 mm selon le modèle et la taille de la valve et l'absence de tortuosités et/ou de calcifications excessives. Dans les autres cas, une implantation par voie transapicale ou par voie sous-clavière est discutée. Il faut également rappeler que certains patients ne sont pas des bons candidats au TAVI, en particulier en cas de FEVG très basse sans réserve contractile, en cas d'hypertrophie importante avec obstruction intra-VG associée, en cas de bicuspidie aortique notamment très calcifiée, en cas de distance anneau-tronc commun < 8 mm, en cas de calcifications massives de la valve aortique et en cas de thrombus intra-VG. Il peut exister des CI propres à la voie transapicale (anté-

cédent de thoracotomie, insuffisance respiratoire sévère...).

Rappels sur les modèles et les techniques d'implantation

Les deux principaux modèles actuellement commercialisés diffèrent sur de nombreux points mais ont comme même objectif d'implanter une bioprothèse au sein de la valve native sténosée en utilisant des techniques de cathétérisme cardiaque (fig. 2).

Le modèle Edwards (Sapien XT) est constitué d'un stent relativement court, d'environ 15 mm, en cobalt-chrome, et d'une valve tricuspide en péricarde de bœuf. Cette bioprothèse est sertie sur un ballonnet qui permet par gonflage d'assurer son déploiement suivant une technique comparable à celle d'un stent coronaire. La CoreValve est faite d'un stent auto-expansible en nitinol plus long, d'environ 5,5 cm, et d'une valve tricuspide en péricarde de porc. Elle est

comprimée sur un cathéter et délivrée par retrait d'une gaine.

Plusieurs voies d'abord sont possibles avec ces 2 modèles. La voie artérielle transfémorale est en général envisagée en première intention du fait de son caractère moins invasif et de la possibilité d'être réalisée en salle de cathétérisme. Lorsque l'axe ilio-fémoral est de mauvaise qualité, la voie transapicale (par la pointe du ventricule gauche) représente une alternative de choix pour la valve d'Edwards, alors que l'alternative pour la CoreValve est la voie artérielle sous-clavière.

Cas particuliers du "valve-in valve" en cas de dégénérescence de bioprothèse aortique ou mitrale

Autre domaine où les TAVI pourraient prendre de l'importance : l'intervention chez des patients porteurs de bioprothèses (aortiques mais également mitrales) devenues sténosantes ou fuyantes. Compte tenu du vieillissement de la population, cette situation risque également de prendre une part de plus en plus importante dans les indications du TAVI, notamment quand les patients sont considérés comme à haut risque en cas de réintervention pour un remplacement par voie chirurgicale. Plusieurs publications ont récemment montré sur des petits échantillons la faisabilité du TAVI en cas de dégénérescence de bioprothèse aortique par voie transfémorale ou transapicale et également en cas de dégénérescence de bioprothèse mitrale par voie transapicale ou transseptale [4, 5].

Cependant, la situation du valve-in-valve n'est pas aussi simple que la sténose aortique serrée. Il faut en effet bien connaître les caractéristiques des bioprothèses chirurgicales et déterminer la taille adéquate de la valve à implanter. Les premiers résultats sont bons sur une

valve pas trop petite avec les prothèses actuellement disponibles.

Conclusion

L'implantation de valves percutanées a aujourd'hui gagné sa légitimité pour les patients symptomatiques porteurs d'un RA serré récusés pour un remplacement valvulaire aortique conventionnel ou considérés à risque chirurgical trop élevé [6, 7].

Bibliographie

1. IUNG B, CACHIER A, BARON G *et al.* A Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*, 2005; 26: 2714-2720.
2. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, BASH A *et al.* Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 2002; 106: 3006-3008.
3. VAHANIAN A, BAUMGARTNER H, BAX J *et al.* Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2007; 28: 230-268.
4. WEBB JG, WOOD DA, YE K *et al.* Transcatheter valve-in-valve implantation for failed bioprosthetic heart valves. *Circulation*, 2010; 121: 1848-1857.
5. KHAWAJA MZ, HAWORTH P, GHURAN A *et al.* Transcatheter aortic valve implantation for stenosed and regurgitant aortic valve bioprostheses CoreValve for failed bioprosthetic aortic valve replacements. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 97-101.
6. LEON MB, SMITH CR, MACK M *et al.* for the PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 2010; 363: 1597-1607.
7. SMITH CR, LEON MB, MACK M *et al.* for the PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2011; 364: 2187-2198.

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



FIG. 2.

LE DOSSIER TAVI

Résultats et risques de la procédure

RÉSUMÉ : Le TAVI représente une véritable révolution dans le traitement des patients symptomatiques ayant un rétrécissement valvulaire aortique serré et à haut risque ou ayant une contre-indication chirurgicale. Cette technique est associée à un important succès immédiat lorsqu'elle est réalisée par des équipes entraînées et lorsque les patients sont bien sélectionnés grâce à la constitution d'une équipe pluridisciplinaire. Dans cet article sont présentés les résultats des études PARTNER et des registres européens et nationaux.



→ M. GILARD

Service de Cardiologie,
CHU La Cavale Blanche, BREST.

Le remplacement valvulaire aortique par voie transcatutnée (TAVI) est réservé actuellement aux patients ayant une sténose aortique serrée et symptomatique à haut risque chirurgical du fait de comorbidités importantes ou contre-indiquée au remplacement valvulaire aortique classique (RVA). Les résultats et les complications connus de la procédure placent le TAVI comme traitement de première intention chez ces patients à haut risque.

Ces résultats sont obtenus après une sélection rigoureuse des patients par une équipe pluridisciplinaire faisant intervenir plusieurs spécialités : cardiologue, cardiologue interventionnel, chirurgien cardiaque, échocardiographiste, anesthésiste, gériatre, radiologue. Sans cette sélection, les résultats seraient très certainement différents.

Les résultats et les risques de la procédure de TAVI reposent sur les données à

30 jours rapportées par les études multicentriques.

[Etude randomisée

L'étude randomisée multicentrique PARTNER comporte en fait deux études : PARTNER A et B [1, 2] (*tableau I*). Toutes les procédures ont utilisé la valve EDWARDS Sapien.

>>> PARTNER B, étude de supériorité, visait à comparer les résultats de la prise en charge médicale habituelle à celle par TAVI chez des patients porteurs d'un RA serré et récusés pour un RVA chirurgical. A 30 jours, le taux de mortalité toutes causes confondues était de 3,4 % dans le groupe TAVI, contre 2,8 % dans le groupe traitement médical ($p = 0,41$). Dans le groupe TAVI, le taux d'hospitalisation, était moins important (5,6 vs 10,1), avec une amélioration significative

	PARTNER A	PARTNER B
Succès	95,4%	96,6%
Mortalité totale	3,4%	5,0%
AVC	4,7%	6,7%
Complications vasculaires majeures	11,0%	16,2%
Pacemaker	3,8%	3,4%

TABEAU I : PARTNER : succès et complications à 30 jours.

	FRANCE	FRANCE 2	Anglais	Belge	Allemand	Italien	Européen	Canadien
Succès	98,3%	96,9%	99%	98	98,7%	98	98	93,3%
Mortalité totale	12,7%	9,7%	7%	8%	7,3%	6%	9,5%	10,4%
AVC	3,6%	3,8%	4,5%	5%	2,8%	1,2%	2,5%	0,6
Complications vasculaires majeures	7,3%	4,7%	6,3%	-	-	3,2%	7,0%	0,2%
Pacemaker	11,8%	15,6%	16,3%	14%	39%	16,6%	7%	4,9%

TABEAU II : Registres : succès et complications à 30 jours.

de la symptomatologie selon la classe NYHA ($p < 0,001$). En revanche, à 30 jours, le groupe TAVI était associé à une incidence significativement plus importante d'accidents vasculaires cérébraux majeurs (5,0 vs 1,1 %) et de complications vasculaires majeures. A un an, le taux de mortalité toutes causes confondues était de 30,7 % dans le groupe TAVI, contre 50,7 % dans le groupe traitement médical ($p < 0,001$). Ces résultats sont confirmés à 2 ans (43,3 % vs 67,6 %) ($p < 0,0001$). C'est la première fois en cardiologie qu'un traitement est responsable d'une telle amélioration sur la mortalité.

>>> PARTNER A, étude de non-infériorité, comparait le TAVI à la prise en charge chirurgicale chez des patients à haut risque non récusés pour la chirurgie. Le taux de mortalité à 30 jours après la randomisation, toutes causes confondues, était respectivement de 3,4 % et 6,5 % ($p = 0,07$). Aucune différence significative n'a été observée au niveau du taux d'AVC majeurs (3,8 % vs 2,1 %), ni au niveau de l'amélioration des symptômes après le RVA. En revanche, il a été constaté un nombre significativement plus important de complications vasculaires (17 % vs 3,8 %) dans le groupe TAVI, mais moins d'hémorragies (9,3 % vs 19,5 %) et de fibrillations auriculaires (8,6 % vs 16 %) que dans le groupe RVA chirurgical. Les résultats rapportés à 1 an montrent qu'il n'y a aucune différence en termes de mortalité toutes

causes confondues (24,2 % vs 26,8 % ; $p = 0,44$; $p = 0,001$ pour la non-infériorité), ainsi que le critère composite décès toutes causes et AVC majeur (26,3 % vs 28 % ; $p = 0,68$).

Registres multicentriques

Différents registres ont permis de collecter et d'analyser les données des TAVI à 30 jours : les registres européens et les registres nationaux français, anglais, belge, allemand, italien et canadien [3-10]. Certains rapportent les données obtenues avec les deux valves disponibles Edwards SAPIEN/SAPIEN XT (Edwards Lifesciences LLC) et CoreValve (Medtronic CV) [4-7, 9-10] et d'autres d'un seul type [3, 8, 9].

Le plus grand registre réalisé et publié est le registre français FRANCE 2. Ce registre est multicentrique et exhaustif, ayant inclus tous les patients ayant eu un TAVI en France du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2011. Il confirme l'important taux de succès de cette technique (96,9 %). La mortalité toutes causes à 30 jours est de 9,7 %, et la mortalité cardiovasculaire est de 7,0 %. Les complications retrouvées sont essentiellement les AVC (3,8 %), l'infarctus du myocarde (1,1 %), les fuites périprothétiques grades 2 et 3 (18,1 %), les complications vasculaires majeures (4,7 %), la nécessité de mettre 2 valves au cours de la procédure (2,3 %) et la conversion en remplacement valvulaire

classique (0,4 %), l'implantation d'un pacemaker (15,6 %).

Si on analyse ces données en fonction de la voie d'abord fémorale ou apicale, elles sont comparables à l'exception des complications vasculaires majeures plus fréquentes dans la voie fémorale et les saignements majeurs plus fréquents si l'on utilise la voie apicale. Par ailleurs, le taux de pacemaker est variable en fonction du type de valve (Edwards Sapien : 11,5 % vs CoreValve : 24,2 %). Cette différence est retrouvée dans les autres registres.

Le taux de succès et le taux de mortalité globale sont voisins dans les différents registres (**tableau II**). Il faut cependant souligner que seuls le registre FRANCE 2 et le registre anglais sont exhaustifs. Par ailleurs, la description des complications dépend des définitions employées. Pour le registre FRANCE 2, le plus récemment publié, les complications ont été décrites selon les définitions VARC définies par un consensus d'experts internationaux.

Le taux de mortalité à 30 jours est plus important dans les registres que dans l'étude PARTNER. Mais il faut se rappeler que pour l'étude randomisée, le délai de 30 jours a été calculé à partir de la randomisation et non de l'implantation de la valve. La mortalité toutes causes à 1 an est similaire à celle observée dans l'étude PARTNER A (respectivement 24 % et 24,2 %).

LE DOSSIER TAVI

Bibliographie

1. LEON MB, SMITH CR, MACK M *et al.* Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 2010; 363: 1597-1607.
2. SMITH CR, LEON MB, MACK M *et al.* Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high risk patients. *N Engl J Med*, 2011; 364: 2187-2198.
3. THOMAS M, SCHYMIK G, WALTHER T *et al.* Thirty-day results of the SAPIEN aortic bioprosthesis European outcome (SOURCE) registry: a European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*, 2010; 122: 62-69.
4. ELTCHANINOFF H, PRAT A, GILARD M *et al.* Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (French Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J*, 2011; 32: 191-197.
5. MOAT NE, LUDMAN P, DE BELDER MA *et al.* Long-Term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation in High-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis: The U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 2130-2138.
6. BOSMANS JM, KEFER J, DE BRUYNE B *et al.* Belgian TAVI Registry Participants. Procedural, 30-day and one year outcome following CoreValve or Edwards transcatheter aortic valve implantation: results of the Belgian national registry. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011; 12: 762-767.
7. ZAHN R, GERCKENS U, GRUBE E *et al.* German Transcatheter Aortic Valve Interventions-Registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J*, 2011; 32: 198-204.
8. TAMBURINO C, CAPODANNO D, RAMONDO A *et al.* Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*, 2011; 123: 239-241.
9. RODES-CABAU J, WEBB JG, CHEUNG A *et al.* Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1080-1090.
10. GILARD M, ELTCHANINOFF H, IUNG B *et al.* Registry of Transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2012; 366.
11. LEON MB, PIAZZA N, NIKOLSKY E *et al.* Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J*, 2011; 32: 205-17.

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

Ticagrelor (Brilique) : une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge du syndrome coronaire aigu

Brilique, en association avec l'acide acétylsalicylique, est désormais officiellement indiqué dans la prévention des événements athéro-thrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]), incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée ou un pontage aorto-coronaire.

Premier antiagrégant plaquettaire oral de la classe chimique des cyclopentyltriazolopyrimidines, Brilique permet une inhibition de l'agrégation plaquettaire (IAP) rapide et élevée. En effet, il est directement actif (avant passage hépatique) et ne nécessite pas d'activation métabolique préalable pour inhiber l'agrégation plaquettaire. Ainsi, une demi-heure après une dose de charge de 180 mg de ticagrelor, l'IAP moyenne est d'environ 41 %. L'IAP maximale est de 89 %, 2 à 4 heures après l'administration du traitement et se maintient pendant 2 à 8 heures.

L'efficacité et la tolérance du ticagrelor ont été évaluées dans l'étude PLATO dont l'objectif était de comparer, chez 18 624 patients, l'efficacité du ticagrelor et du clopidogrel dans la prévention des événements cardiovasculaires, chez des patients hospitalisés pour un SCA, avec ou sans élévation du segment ST.

Le ticagrelor a démontré une supériorité par rapport au clopidogrel avec :

- une réduction significative de 16 % des événements cardiovasculaires majeurs. Ce résultat est apparu rapidement, avec un effet constant du traitement pendant toute la période de 12 mois de l'étude ;
- une réduction significative de 21 % de la mortalité cardiovasculaire ;
- une réduction significative de 16 % et 32 % respectivement des infarctus du myocarde et des thromboses de stents.

Il n'a pas été observé de différence quant à la fréquence des AVC. Ce bénéfice a été constant quels que soient le type de SCA et sa prise en charge, invasive ou médicale.

Les incidences des saignements majeurs totaux n'ont pas été significativement différentes entre les patients traités par ticagrelor et clopidogrel.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires AstraZeneca

LE DOSSIER TAVI

Le point de vue du chirurgien

RÉSUMÉ : Le vrai cahier des charges des techniques mini-invasives, chirurgicales ou interventionnelles pour les sujets âgés ou fragiles est de limiter la perte d'autonomie des patients en privilégiant dans de bonnes conditions un retour rapide à domicile.

La *Transcatheter Aortic Valve Implantation* n'a plus à faire aujourd'hui la preuve de sa faisabilité. La technologie est en marche, améliorant et sécurisant toujours un peu plus les procédures. Le vrai challenge réside désormais dans la pondération des indications.

La chirurgie assure aujourd'hui une prise en charge fiable et durable dans le temps.



→ J.P. VERHOYE

Département de Chirurgie
Thoracique Cardiaque et Vasculaire,
Hôpital universitaire, Inserm U1090
LTSI, CHU, RENNES.

La médecine de prévention et le contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires sont les piliers d'une espérance de vie toujours croissante. Au-delà d'un certain âge physiologique, nos aînés pour la plupart ne présentent plus de pathologies à proprement parler évolutives. Ils sont naturellement soumis aux atteintes dégénératives du vieillissement, articulaire, oculaire, urologique, cardiovasculaire et enfin neuropsychique, nécessitant une succession d'interventions se résumant le plus souvent au remplacement de la cible usée par un matériel bioimplantable.

Le rétrécissement valvulaire aortique calcifié (RAC) est souvent accompagné d'autres stigmates non négligeables (pour la prise en charge du patient) regroupés sous le terme de comorbidités. L'évaluation scrupuleuse de ces comorbidités est déterminante pour porter l'indication du traitement chirurgical ou endovasculaire du RAC chez le sujet âgé. Nous sommes régulièrement mis en situation difficile face à des patients qui avec beaucoup de bon sens ne saisissent pas toujours la finalité des parcours de santé qui leur sont suggérés, voire parfois imposés. Certes, ils aspirent comme tout

un chacun à être soulagés de leurs maux, mais souhaitent, légitimement à leur âge, un retour rapide dans leur cadre de vie où le temps qui reste à vivre bien sûr compte, mais plus en termes de qualité, de repères et d'apaisement.

Le vrai cahier des charges des techniques mini-invasives, chirurgicales ou interventionnelles dans ce cadre précis est de limiter la perte d'autonomie des patients en privilégiant dans de bonnes conditions un retour rapide à domicile "TAVI rentrer maison".

La *Transcatheter Aortic Valve Implantation* aujourd'hui n'a plus à faire la preuve de sa faisabilité. La technologie est en marche, améliorant et sécurisant toujours un peu plus les procédures. Le vrai challenge désormais réside dans l'évaluation de l'intérêt clinique de la technique :

>>> A court terme : hospitalisation courte en limitant la morbidité périopératoire par un choix judicieux des voies d'abord et une sélection stratégique du matériel implanté.

>>> A moyen terme : en ne négligeant pas le risque et les conséquences des fuites périprothétiques.

LE DOSSIER TAVI

>>> A long terme (> 5 ans) : en travaillant sur la durabilité de cette nouvelle génération de bioprothèse.

En l'état actuel des choses, le point de référence pour des populations comparables reste les résultats de la chirurgie, le "gold standard". C'est pourquoi il est indispensable de définir des groupes homogènes de patients permettant d'analyser de façon constructive et objective la place actuellement complémentaire et incontournable du TAVI dans l'arsenal chirurgical mini-invasif du traitement des RAC.

Harmoniser les groupes de patients à évaluer

La France s'est dotée d'une base de données incomparable à l'échelon international, avec plus de 4 000 patients colligés dans deux registres France et France 2 [1] permettant d'évaluer l'ensemble des patients implantés sur notre territoire. Que les acteurs de ces registres soient ici remerciés.

Les indications opératoires de ces procédures TAVI vous ont été à plusieurs reprises précisées. Dans notre service (Rennes), pour faciliter l'évaluation de nos résultats nous avons, fort des pratiques officielles, situé 2 groupes de patients :

>>> Groupe A : Patients contre-indiqués à la chirurgie pour :

- A1. Causes techniques
- A2. Causes cliniques

>>> Groupe B : Patients à hauts risques chirurgicaux :

- B1. Causes techniques
- B2. Causes cliniques (Euroscore > 20 % et Euroscore < 20 %)

Nous définissons les groupes comme suit :

A : Patients pour lesquels la solution TAVI est l'ultime traitement interven-

tionnel. En cas de complications cardiaques perprocédure il est décidé en réunion multidisciplinaire préopératoire qu'il n'y aura pas de recours chirurgical possible.

A1 : Aorte porcelaine, thorax inaccessible.

A2 : Patients avec des Euroscores souvent très supérieurs à 20 % ou parfois définis par l'équipe médico-chirurgicale concernée comme inopérables (précarité physiologique).

B1 : Quel que soit l'Euroscore, redux chez des coronariens pontés, sinon tridux.

B2 : Ce groupe est défini essentiellement par la comorbidité clinique des patients. Par définition, nous ne devrions y trouver que des patients avec un Euroscore > 20 % ou un STS score > 10 %. Mais la limite de ces scores est qu'ils ne permettent pas toujours de standardiser le bon sens clinique ou l'expérience du chirurgien ou de l'anesthésiste réanimateur. Certaines comorbidités isolées peuvent être à elles seules une source de complications fatales en postopératoire : trachéotomie, antécédent de radiothérapie, hémopathie évolutive, maladie de système, fragilité documentée par un gériatre...

Dans un article récent publié par la presse médicale anglo-saxonne [2] sur la chirurgie du RAC chez le sujet âgé, l'équipe chirurgicale rennaise fait état, entre 2000 et 2009, de 6 037 remplacements valvulaires aortiques (RVA) dont 1 193 sur des octogénaires. Il est démontré à quel point cette évaluation rigoureuse de la comorbidité est déterminante pour répondre au mieux aux exigences thérapeutiques de cette population avec un taux de mortalité opératoire de 5,5 % en cas de RVA isolé. Ce taux est multiplié par 2 en cas de pontages associés ou de remplacement de l'aorte ascendante et par quatre en cas de redux ou de remplacement mitral associé. La mortalité

augmente avec l'âge, nécessitant de tenir compte de chaque individualité. L'âge de naissance n'est qu'un signe d'alerte, mais l'âge physiologique doit focaliser toutes les attentions, du médecin de famille aux acteurs de l'acte technique.

Fort de cette expérience et de notre franche implication dans le programme TAVI local et national, il nous apparaît déjà que les patients du groupe A2 contre-indiqués à la chirurgie sont rarement retenus pour une procédure TAVI du fait d'une fragilité complexe. Le groupe A1 intéresse des patients aux comorbidités relatives pour lesquels le suivi à moyen et long terme, clinique et prothétique, devrait être comparable à celui des patients opérés de RVA isolé (pour des comorbidités appariées). Le groupe B1 doit permettre de comparer les résultats avec des patients réopérés malgré leurs antécédents de pontages ou leurs réinterventions itératives : il y a certainement là une place indéniable pour le TAVI. Enfin, le groupe B2 est probablement la cible enviée du TAVI, notamment les Euroscores < 20 % (risque intermédiaire) ; le challenge est séduisant, mais il est nécessaire de continuer d'améliorer la technique avant d'en étendre les indications (en attendant d'apprécier le devenir des risques intermédiaires ayant déjà été traités par TAVI et suivis dans les registres).

Contribuer ensemble à une stratégie interventionnelle optimale pour chaque patient

Les avancées techniques diagnostiques et thérapeutiques ont largement influé sur l'hyperspécialisation de notre médecine. Cette fascinante escalade technologique a parfois détourné le médecin de "l'entité patient" pour le polariser sur l'organe. Avec les réunions multidisciplinaires devenues nécessaires du fait de cette sophistication galopante, le patient en tant qu'individu est replacé au centre de la réflexion médocochirurgicale. Avec

le TAVI, ce partage des compétences s'étend à la pratique. Ces nouvelles expériences hybrides devraient optimiser la prise en charge de ces patients délicats à condition qu'elles soient respectées, colligées et institutionnalisées.

Comme nous le soulignons en introduction, le challenge désormais réside dans l'évaluation de l'intérêt clinique de la technique :

1. A court terme

L'abord artériel transfémoral percutané semble la solution endovasculaire de choix car il ne nécessite pas d'intubation et permet un conditionnement simple du patient pour permettre un jour une prise en charge quasi ambulatoire. L'utilisation de cathéters de gros diamètres (18Fr) est maîtrisée depuis quinze ans pour les exclusions endovasculaires des anévrismes de l'aorte abdominale et thoracique ou des dissections [3-5]. Indications et complications sont de longue date répertoriées [6, 7]. Malgré tout, une complication sur cette voie d'abord peut limiter la reprise de la marche et l'autonomie du patient. Ce contretemps est beaucoup plus lourd de conséquences que l'abord chirurgical d'une autre voie artérielle périphérique sous anesthésie générale avec un contrôle plus assuré sur la procédure. En ce sens, les voies sous-clavière et transaortique ne doivent pas être mésestimées. L'approche transaortique permet en plus d'éviter les frictions des troncs supra-aortiques, limitant le risque emboligène cérébral catastrophique à cet âge. Elle permet de plus un contrôle par écho transœsophagien qui peut faciliter un déploiement difficile ou reconsidérer immédiatement un résultat médiocre.

Actuellement, le registre France 2 fait état d'un taux cumulé de morbidité opératoire de 23 % avec une durée de séjour moyen de 14 jours. Certes, les patients sont de fait plus sévères que les

patients chirurgicaux avec CEC, mais une anesthésie générale sans CEC n'est pas forcément plus contraignante pour le patient qu'une anesthésie locale houleuse. N'oublions pas que, dans notre expérience, 12 % des patients présentant un RVA nous sont adressés par des confrères anesthésistes dans l'optique de traiter le RAC sous CEC et à cœur ouvert pour leur permettre quelques semaines plus tard de dispenser une anesthésie plus légère pour le traitement chirurgical d'une arthrose ou d'une lésion évolutive de prostate. Les choses évoluent, et conforter ce système de réflexions concertées avec des équipes entraînées est sûrement très salutaire pour le patient. Enfin, la solution transapicale est une alternative plus nuancée en termes de résultats car proposée le plus souvent aux patients les plus fragiles et, paradoxalement, elle demeure l'alternative mini-invasive la plus agressive.

Restent les hospitalisations prolongées dues aux troubles de conduction, là encore la chirurgie contrôle mieux les choses. Les valves à expansion spontanée, bien que repositionnables, sont plus soumises au risque. Il faut savoir en tenir compte et valoriser leur qualité dans des indications ciblées. Pour les patients fragiles et âgés, le retour rapide à leur cadre de vie est une finalité avérée du traitement bien plus qu'une simple contrainte médico-économique. Le TAVI doit s'y plier.

2. A moyen terme

L'évaluation est centrée sur la compréhension, l'évolution et la correction des fuites périprothétiques. Ce phénomène connu dans les RVA chirurgicaux semble plus fréquent en TAVI. Les séries à moyen terme s'étoffant, il est possible de porter une critique plus pertinente. Les fuites de grade 2 et plus sur ces myocards dégénératifs semblent influencer sur la qualité des suites opératoires et altérer les résultats fonctionnels à moyen terme. Préjuger de la fuite

est une préoccupation peu délibérée dans la stratégie chirurgicale. La qualité des calcifications, le diamètre des endovalves, leur positionnement sont autant de critères qu'il faut considérer dans la stratégie préopératoire TAVI. L'imagerie préopératoire se substitue à la main du chirurgien ; les techniques de réalité augmentées, les manipulations multimodales devraient aboutir à un "mapping" et un "planning" de l'intervention permettant une vraie simulation préopératoire et au cas par cas. Le choix de l'endovalve et son positionnement seront prédéterminés, c'est le passage de "la lame froide au *cyberknife*", la recherche s'y emploie.

3. A long terme (> 5 ans)

L'étape ultime ! Le TAVI va-t-il se substituer au RVA ? Probablement pour les sujets fragiles à espérance de vie ombragée à moyen terme. Dans ces conditions et en l'état actuel des résultats, le TAVI permet de passer un cap de fin de vie ou de répondre sporadiquement à des missions où la chirurgie est limitée. La chirurgie, bien que plus artisanale ne serait-ce que dans sa manufacture, confine encore aujourd'hui à un résultat fiable dans le temps. La durabilité des biomatériaux déployés et leur qualité feront au final la différence.

Conclusion

Pour le chirurgien, le TAVI est une réelle thérapeutique innovante qui ne fera qu'évoluer. La tentation est grande de vouloir élargir les indications et de réduire la taille des cathéters. Nous avons vécu ce processus à l'identique avec l'avènement des endoprothèses aortiques ; attention aux excès de miniaturisation ! Pour se substituer aux mains de l'Homme, l'ingénierie devra brasser des paramètres technologiques et des facteurs humains. Il est déjà important de retenir que cette technique peut et pourra répondre à une demande crois-

LE DOSSIER TAVI

santé concernant les patients fragiles de notre société. Les procédés évoluant, d'autres indications seront forcément reconsidérées.

Il y a dix ans, nous avons commencé à diminuer l'âge d'implantation chirurgicale des bioprothèses. Dans le même temps l'espérance de vie croissait régulièrement. Nous verrons dégénérer des bioprothèses de façon plus importante qu'actuellement et ces patients nécessiteront un traitement adapté.

TAVI a déjà un futur composé : "la valve dans valve !".

Bibliographie

1. ELTCHANINOFF H, PRAT A, GILARD M *et al.* for the FRANCE Registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (French Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J*, 2011; 32: 191-197.
2. LANGANAY T, FLECHER E, FOUQUET O *et al.* Aortic valve replacement in the elderly: the real life. *Ann Thorac Surg*, 2012; 93: 70-7; discussion 77-78.
3. BECQUEMIN JP, PILLET JC, LESCALLE F *et al.* for the ACE trialists. A randomized controlled trial of endovascular aneurysm repair versus open surgery for abdominal aortic aneurysms in low- to moderate-risk patients. *J Vasc Surg*, 2011; 53: 1167-1173.
4. VERHOYE JP, DE LATOUR B, HEAUTOT JF *et al.* Mid-term results of endovascular treatment for descending thoracic aorta

diseases in high-surgical risk patients. *Ann Vasc Surg*, 2006 Nov; 20: 714-722.

5. LENTZ PA, VERHOYE JP, LARRALDE A *et al.* Stent-graft treatment of the descending thoracic aorta in high risk patients. *J Radiol*, 2009; 90: 804-812.
6. VERHOYE JP, MILLER DC, SZE D *et al.* Complicated acute type B aortic dissection: midterm results of emergency endovascular stent-grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008; 136: 424-430.
7. VERHOYE JP, DE LATOUR B, HEAUTOT JF *et al.* Return of renal function after endovascular treatment of aortic dissection. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1824-1825.

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

Apixaban (Eliquis): un nouvel anticoagulant, inhibiteur direct du facteur Xa par voie orale

Après une chirurgie orthopédique majeure (prothèse totale de genou [PTG] ou prothèse totale de hanche [PTH]), le risque thromboembolique est élevé et il justifie une prescription systématique de mesures prophylactiques. En 2011, la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) a actualisé ses recommandations concernant la prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire et a retenu cinq moyens prophylactiques de première intention en cas de PTH et de PTG : les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) à dose prophylactique élevée, le fondaparinux, le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban.

L'apixaban est un inhibiteur puissant, réversible, direct et hautement sélectif du facteur Xa. En inhibant le facteur Xa, il prévient la formation de thrombine et le développement du thrombus. Il est important de noter que le facteur Xa n'affecte pas l'activité de la thrombine existante. En effet, l'inhibition du facteur Xa ne bloque que la génération de nouvelle thrombine, ce qui permet à la thrombine existante de promouvoir l'hémostase.

A la posologie de 5 mg par jour (2,5 mg x 2/j), l'apixaban est supérieur aux HBPM sur les événements thromboemboliques veineux majeurs. L'incidence des hémorragies n'est pas différente de celle observée avec les HBPM. En conséquence, en cas de risque thromboembolique surajouté (risque lié au patient), la SFAR suggère d'utiliser l'apixaban (recommandation 2+). L'apixaban doit être débuté 12 à 24 heures en postopératoire.

Il est recommandé de prescrire une thromboprophylaxie médicamenteuse jusqu'au 35^e jour postopératoire après PTH. Après PTG, une prophylaxie est recommandée jusqu'au 14^e jour postopératoire.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Pfizer

LE DOSSIER TAVI

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Histoire du TAVI et perspectives

- ➞ En 2012, le TAVI est entré en pratique courante et offre une solution inespérée à des milliers de patients atteints de RAC symptomatique non opérables ou à très haut risque chirurgical.
- ➞ Après 15 ans de recherche et contre l'avis des experts, la première implantation humaine a pu être réalisée à Rouen, en avril 2002. Aujourd'hui, plus de 50 000 patients ont été traités dans le monde avec la valve d'Edwards (expandible par ballonnet) et la CoreValve (auto-expandible).
- ➞ De multiples registres nationaux et internationaux ainsi que l'étude randomisée PARTNER aux Etats-Unis ont confirmé la place croissante du TAVI dans l'arsenal thérapeutique du RAC pour des patients sélectionnés.
- ➞ Avec l'amélioration constante des valves, des systèmes de délivrance et des techniques d'implantation, le succès atteint plus de 95 % des cas au prix de complications acceptables qui sont en nette régression.
- ➞ Une équipe multidisciplinaire est cruciale pour la sélection des patients et la réalisation des procédures.
- ➞ Le traitement des bioprothèses dégénérées par TAVI apparaît déjà comme une autre indication prometteuse.

A qui proposer cette technique ?

- ➞ A l'heure actuelle, seuls 33 centres ont été homologués par la HAS pour pratiquer cette technique émergente.
- ➞ Les résultats des dernières études sont très encourageants et ont démontré pour ce type de patient la non-infériorité de la technique par voie percutanée par rapport à la chirurgie conventionnelle.
- ➞ Compte tenu de l'absence de données à long terme avec les bioprothèses aortiques par voie percutanée, il n'est pas raisonnable à ce jour d'élargir les indications à des patients porteurs d'un RA à un risque opératoire plus faible ou asymptomatique.

Résultats et risques de la procédure

- ➞ PARTNER B, étude de supériorité, visait à comparer les résultats de la prise en charge médicale habituelle à celle par TAVI chez des patients porteurs d'un RA serré et récusés pour un RVA chirurgical. A 1 an, le taux de mortalité toutes causes confondues était de 30,7 % dans le groupe TAVI, contre 50,7 % dans le groupe traitement médical.
- ➞ PARTNER A, étude de non-infériorité, comparait le TAVI à la prise en charge chirurgicale chez des patients à haut risque non récusés pour la chirurgie. Les résultats rapportés à 1 an montrent qu'il n'y a aucune différence en termes de mortalité toutes causes confondues.
- ➞ Le plus grand registre réalisé et publié est le registre français FRANCE 2. Il confirme l'important taux de succès de cette technique (96,9 %). La mortalité toutes causes à 30 jours est de 9,7 %, et la mortalité cardiovasculaire est de 7,0 %.

Le point de vue du chirurgien

- ➞ Limiter la perte d'autonomie des patients en privilégiant dans de bonnes conditions un retour rapide à domicile.
- ➞ Harmoniser les groupes de patients à évaluer.
- ➞ Contribuer ensemble à une stratégie interventionnelle optimale pour chaque patient.
- ➞ La chirurgie, bien que plus artisanale, offre encore aujourd'hui un résultat durable.
- ➞ TAVI a un futur : "la valve dans valve !".

Procoralan®

Ivabradine

Nouvelle Indication¹

Insuffisance cardiaque chronique

“ Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants.”

PROCORALAN 5 mg : comprimés pelliculés sécables. **PROCORALAN 7,5 mg** : comprimés pelliculés. **Composition** : Ivabradine 5 mg ou 7,5 mg. EEN : lactose. **Indications** : Traitement de la maladie coronarienne : 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. **Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique** : L'ivabradine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants. **Posologie et mode d'administration *** : **Traitement de la maladie coronarienne** : la posologie 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 traitement, la poso. peut être augmentée à 7,5 mg 2 fois/j, selon réponse thérapeutique. Si la fréquence cardiaque (FC) de repos descend en dessous de 50 bpm ou si symptômes liés à la bradycardie, la dose doit être diminuée en sachant qu'une posologie de 2,5 mg 2 fois/j peut être envisagée. Le traitement doit être interrompu si la FC reste < 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent. **Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique** : instaurer traitement uniquement chez les insuffisants cardiaques stables. La poso. initiale recommandée est de 5 mg d'ivabradine 2 fois/j. Après 2 semaines de traitement, la poso. peut être augmentée à 7,5 mg 2 fois/j si FC de repos persiste au-dessus de 60 bpm, ou diminuée à 2,5 mg 2 fois/j si FC de repos persiste en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie. Si la FC est comprise entre 50 et 60 bpm, la poso. de 5 mg 2 fois/j peut être maintenue. Si, durant le traitement, la FC de repos descend de façon persistante en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie, la dose doit être diminuée à la poso. inférieure. Si la FC de repos persiste au-dessus de 60 bpm, la poso. peut être augmentée à la poso. supérieure. Le traitement doit être interrompu si la FC reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent. Instaurer le traitement à 2,5 mg 2 fois/j chez le sujet âgé de 75 ans et plus. Utiliser avec précaution chez l'insuffisant hépatique modéré et l'insuffisant rénal si $Cl_{cr\text{éat}} < 15$ ml/min. Pas de données disponibles chez les enfants de moins de 18 ans. CTJ : 2,26 €. **Contre-indications** : 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 instable ou aiguë ; Patient pacemaker-dépendant (fréquence cardiaque exclusivement imposée par le pacemaker) ; 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 ; Grossesse, allaitement. **Mises en garde et précautions d'emploi *** : arythmies cardiaques ; patients avec BAV du 2^e degré ; patients présentant une bradycardie ; Assoc. avec inhibiteurs calciques réduisant la FC (vérapamil/diltiazem) ; l'insuffisance cardiaque doit être stabilisée avant d'envisager un traitement avec l'ivabradine ; insuffisants cardiaques de classe NYHA IV ; AVC ; fonction visuelle ; patients hypotendus ; fibrillations auriculaires ; patients présentant un QT long congénital ou traités par des médicaments allongeant le QT ; patients hypertendus nécessitant une modification de leur traitement antihypertenseur ; contient du lactose. **Interactions *** : Assoc. contre-indiquée : inhibiteurs puissants du CYP3A4. Assoc. déconseillée : Inhibiteurs modérés du CYP3A4 : diltiazem/vérapamil ; Médicament allongeant le QT. Assoc. nécessitant des précautions d'emploi : autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 ; Jus de pamplemousse ; Inducteurs du CYP3A4. **Grossesse et allait. *** : Contre-indiqués. **Conduite et utilisation de machines *** : prise en compte de possibles phosphènes. **Effets indésirables *** : Très fréquent : Phosphènes ; Fréquent : Bradycardie, BAV I – allongement de l'intervalle PQ à l'EKG, extrasystoles ventriculaires, vision trouble, céphalées, sensations vertigineuses ; pression artérielle non contrôlée ; Peu fréquent : Hyperuricémie, éosinophilie, syncope, vertiges, palpitations, extrasystoles supraventriculaires, hypotension, dyspnée, nausées, constipation, diarrhée, angioedème, rash, crampes musculaires, asthénie, fatigue, élévation de la créatininémie ; Rare : érythème, prurit, urticaire, malaise ; Très rare : Fibrillation auriculaire ; BAV du 2^e et du 3^e degré ; maladie du sinus. **Propriétés *** : ATC : C01EB17. L'ivabradine agit en réduisant uniquement la fréq. cardiaque par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker I_f qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréquence cardiaque. **Prescription et délivrance** : Liste I. **Procoralan 5 mg** : 34009 371 676 2 8, EU/1/05/316/003 (56 cp) : 63,35 € - 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) : 63,35 € - 34009 567 209 8 9, EU/1/05/316/013 (100 cp, modèle hosp.). Collect. 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. Non remboursable à la date du 14/02/2012 : - dans le traitement de la maladie coronarienne, 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, - dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique. **Info. méd.** : Biopharma – 35 rue de Verdun 92284 Suresnes Cedex - Tél. 01 55 72 60 00. **Titulaire/Exploitant** : Les Laboratoires Servier – 50, rue Carnot 92284 Suresnes Cedex. **AMM du 25/10/2005, rév. 02/2012.** 12 PA 5037 GF.

* Pour une information complète, consulter le RCP disponible sur le site Internet de l'EMA.

1. Indication non remboursable à la date du 14/02/2012.



2 prises par jour
1 prise le matin + 1 prise le soir
cf. § posologie et mode d'administration

REVUES GÉNÉRALES

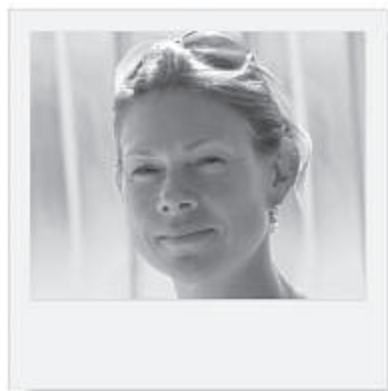
Embolie pulmonaire

Les nouveaux anticoagulants oraux s'attaquent à l'embolie pulmonaire

RÉSUMÉ : Les nouveaux anticoagulants oraux vont transformer la prise en charge de la maladie thrombo-embolique veineuse, que ce soit dans la thrombose veineuse profonde ou dans l'embolie pulmonaire. Pour certains, le traitement initial est donné per os à dose plus élevée, et pour d'autres, il fait suite au traitement parentéral.

Même si ces molécules font jeu égal avec les AVK en termes d'efficacité et permettent une réduction significative des hémorragies majeures ou cliniquement significatives, il ne faut pas oublier qu'elles n'ont pas d'antidote spécifique et qu'elles sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère.

Le danger résidera dans le risque de banalisation de la prescription et un parcours de soins non adapté au risque du patient.



→ **D. DELSART, P. MISMETTI**
Service de Médecine et
Thérapeutique, CHU Saint-Étienne
Service de Médecine et
Thérapeutique, EA 3065-Université
Jean Monnet
SAINT-ETIENNE.

Après la prévention veineuse en orthopédie, la fibrillation atriale, c'est dans la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) que les nouveaux anticoagulants oraux (NAO), anti-Xa directs et inhibiteurs directs de la thrombine, vont remplacer les AVK [1] (**fig. 1**). Avec EINSTEIN PE, publiée dans le *New England Journal* [2] et présentée à l'ACC 2012, le rivaroxaban va probablement prendre une place importante dans la stratégie thérapeutique de l'embolie pulmonaire non grave.

Quatre nouveaux anticoagulants oraux (NOA) apparaissent sur le marché. Il s'agit de trois anti-Xa : le rivaroxaban,

l'apixaban et l'edoxaban, et d'un inhibiteur direct de la thrombine : le dabigatran. Pour l'instant, seul le rivaroxaban possède une AMM dans la MTEV, l'avancée du développement des différentes molécules est présentée dans le **tableau I**.

Pour ces molécules, plusieurs philosophies : soit un traitement d'emblée par les NOA (rivaroxaban, apixaban), soit en *switch* d'un traitement parentéral initial (dabigatran, edoxaban). Ce traitement initial per os est transitoirement plus élevé à partir des données de phase II et de VAN GOGH [3]. Cependant, toutes ces nouvelles molécules présentent des schémas posologiques individuels.

	MTEV aiguë	MTEV long cours
Dabigatran	RECOVER [5] /RECOVER II	REMEDY [13] RESONATE [14]
Rivaroxaban	EINSTEIN DVT [1] EINSTEIN PE [2]	EINSTEIN Extension [15]
Apixaban	AMPLIFY recrutement terminé	AMPLIFY Extension
Edoxaban	HOKUSAI en cours d'inclusion	

TABEAU I : Etudes dans la maladie veineuse thrombo-embolique.

REVUES GÉNÉRALES

Embolie pulmonaire

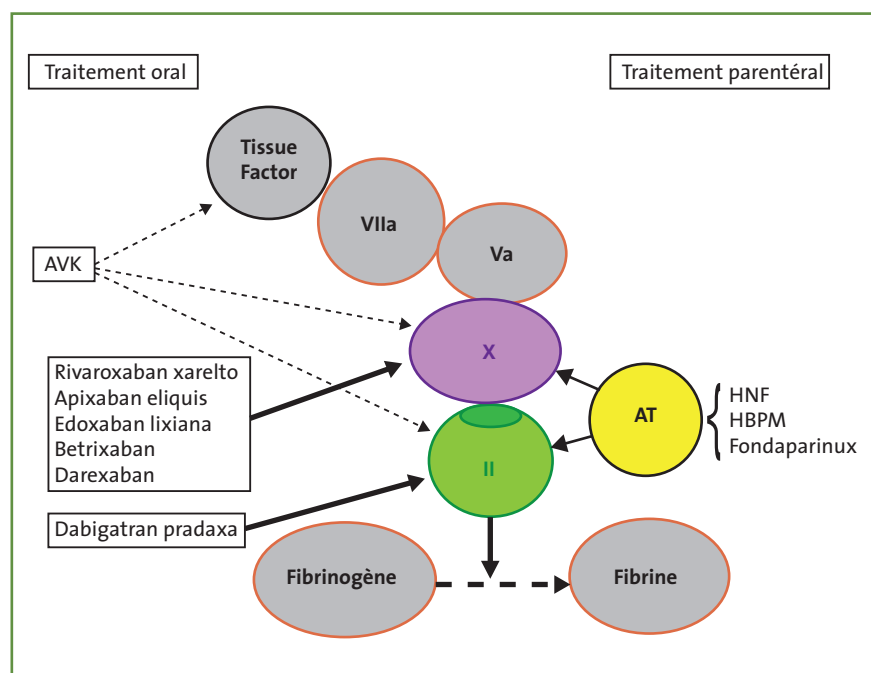


FIG. 1 : Schéma de la coagulation. D'après [1].

Quelques précautions seront nécessaires pour éviter les mésusages, les accidents thrombotiques et hémorragiques avec des molécules qui n'ont pas encore d'antidote spécifique.

Les anti-Xa directs

Plusieurs anti-Xa sont en cours d'évaluation dans la maladie veineuse thrombo-embolique (edoxaban, apixaban, bétrixaban) (*tableau I*).

1. Rivaroxaban (Xarelto)

Il s'agit d'un inhibiteur direct et du facteur X activé s'administrant par voie orale. Son délai d'action très court (2 heures) est compatible avec un traitement d'emblée. Sa demi-vie est de 15 heures, compatible avec 1 ou 2 prises par jour, et son élimination est mixte, hépatique (60 %) et rénale (30 %). Les propriétés pharmacodynamiques moyennes sont représentées dans le *tableau II*.

L'ACC 2012, avec la présentation de l'étude EINSTEIN PE [2], est venu renforcer la place du rivaroxaban dans la stratégie de prise en charge des patients présentant une maladie thrombo-embolique veineuse. Depuis 2010, on connaît les résultats favorables du rivaroxaban

dans la thrombose veineuse [4] qui lui ont permis d'obtenir une AMM dans cette indication. Avec EINSTEIN PE, le rivaroxaban "s'attaque" aux patients avec embolie pulmonaire non grave.

EINSTEIN PE est une étude multicentrique randomisée en ouvert, menée chez plus de 4800 patients présentant une embolie pulmonaire. Le rivaroxaban, à la dose de 15 mg x 2 par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule fois par jour, était comparé au schéma thérapeutique habituel : énoxaparine-relais AVK. Le traitement était poursuivi 3, 6 ou 12 mois selon les situations cliniques. Les patients inclus étaient plutôt jeunes, sans insuffisance rénale, et présentaient un premier épisode thrombo-embolique idiopathique sans critère de gravité (pas de retentissement cardiaque ni élévation des marqueurs cardiaques).

Sur le critère primaire d'efficacité (récidive thrombo-embolique symptomatique fatale ou non), le rivaroxaban fait aussi bien que le traitement conventionnel, alors que le temps passé dans la fourchette thérapeutique dans le groupe AVK (INR 2-3) était de 62,7 %. Sous rivaroxaban, le critère principal de sécurité, c'est-à-dire le taux d'hémorragies graves ou

	Anti-thrombine direct	Anti-Xa direct		
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mode action	Anti-thrombine direct	Anti-Xa direct	Anti-Xa direct	Anti-Xa direct
Administration	Orale	Orale	Orale	Orale
Délai d'action	2 h	2 h	2 h	2 h
Biodisponibilité	8 %	80 %	50 %	%
Élimination rénale sous forme active	80 %	33 %	25 %	70 %
Demi-vie	17 h	15 h	15 h	10 h
Transporteur/métabolisme	Pgp	Pgp/BCRP/CYP3A4	Pgp/BCRP/CYP3A4	Pgp

TABLEAU II : Caractéristiques pharmacologiques moyennes des anticoagulants oraux.

	Rivaroxaban n = 2 419	AVK n = 2 413	
Événement thrombo-embolique %	2,1	1,8	1,12 [0,75-1,68] p = 0,003
EP fatale	2	1	
EP non fatale	22	19	
Hémorragies majeures et cliniquement significatives %	10,3	11,4	0,90 [0,76 – 1,07] p = 0,23
Hémorragies majeures %	1,1	2,2	0,49 [0,31 – 0,79] p = 0,003

TABLEAU III : Résultats EINSTEIN PE.

cliniquement significatives était significativement diminué (**tableau III**), même au décours de la période initiale avec la dose intensive.

La décision d'administrer cette dose intensive pendant les trois premières semaines reposait sur les données des études de phases II. La dose de charge permettait d'atteindre plus rapidement la concentration d'équilibre, avec meilleur régression du thrombus [2]. En effet, dans les précédentes études sur l'embolie pulmonaire avec l'idraparinax [4] ou le ximélagatran, il avait été observé un excès de récurrence initiale au cours des 15 premiers jours de traitement.

On peut discuter le caractère ouvert de cette étude qui aurait pu faire suspecter plus de récurrences dans le groupe rivaroxaban, mais le taux de récurrences s'est finalement révélé identique dans les deux groupes. Quelle que soit la durée de traitement (3, 6, 12 mois), le rapport bénéfice/risque reste en faveur du rivaroxaban et, dans l'EP, au-delà du 6^e mois, l'étude EINSTEIN Extension [5] confirme que la poursuite du traitement par rivaroxaban est utile et sûre en prévention des récurrences.

Une évaluation chez les patients fragiles, c'est-à-dire de poids < 50 kg, de clairance < 50 mL/mn ou de plus de 75 ans, montre toujours une équivalence d'effet du rivaroxaban avec les AVK et toujours un bénéfice en termes d'hémorragie [2].

Au total, il s'agit donc d'une stratégie thérapeutique très attractive car elle est aussi efficace et peut-être même plus sûre, sans faire appel au traitement parentéral initial. La prise en charge de la maladie veineuse thrombo-embolique est donc simplifiée, avec une hospitalisation plus courte en cas d'embolie pulmonaire. Il est donc probable que l'AMM du rivaroxaban sera élargie à cette indication.

2. Surveillance

Il n'y a pas de tests biologiques actuellement disponibles en routine. Le rivaroxaban modifie les tests d'hémostase

globaux (**tableau IV**), même si certaines données laissent à penser que le dosage de l'anti-Xa pourrait représenter un moyen de surveillance [6, 7]. Il n'est pas noté d'interaction avec les plaquettes.

3. Insuffisance rénale

Une clairance < 15 mL/mn représente une contre-indication absolue. Entre 15 et 30 mL/mn, la posologie est de 15 mg x 2/j avec une dose d'entretien de 15 mg/j. Cette posologie est issue de l'étude ROCKET [8] dans la fibrillation atriale, mais il faut souligner que ni dans ROCKET, ni dans EINSTEIN, il n'y a de données concernant les patients ayant une clairance < 30 mL/mn. Une surveillance régulière de la fonction rénale sera donc nécessaire.

4. Interactions médicamenteuses

Le rivaroxaban a comme transporteur la Pgp et la BCR. Son métabolisme passe par le cytochrome P450 3A4. Les puissants inducteurs ou inhibiteurs de ce cytochrome et de la Pgp sont donc contre-indiqués : il s'agit des antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole) ou inhibiteurs de la protéase du

	Dabigatran (anti-IIa directs)	Rivaroxaban/apixaban (anti-Xa directs)
Tests semi-globaux modifiés par les NOAC mais non utilisables		
TP*	+	+ / +++ selon les réactifs
TCA*	++	+
Temps de thrombine	+++	+
Tests semi-globaux utilisables pour la surveillance des NOAC		
Temps d'écarine (stago)	+++	Non approprié
Temps de thrombine modifié	+++	Non approprié
Hemoclot	+++	
Test spécifiques utilisables pour la surveillance des NOAC		
Anti-Xa	Non approprié	+++
Anti-IIa	+++	Non approprié

TABLEAU IV : Modification des tests d'hémostase sous NOAC.

REVUES GÉNÉRALES

Embolie pulmonaire

VIH (ritonavir). Le fluconazole doit être administré avec prudence.

Les antithrombines directs

1. Dabigatran (Pradaxa)

Il est pour l'instant l'unique inhibiteur direct de la thrombine, sa demi-vie est de 17 heures (**tableau II**) et son élimination est rénale. Il a également été évalué dans la maladie veineuse thrombo-embolique et les premiers résultats ont été présentés en 2009 avec l'étude RECOVER [9].

Il s'agissait d'une étude de non-infériorité en double aveugle ayant inclus 2 568 patients, dans laquelle le dabigatran, à la dose de 150 mg x 2 fois/j, était comparé aux AVK avec un INR 2-3 dans la maladie veineuse thrombo-embolique (TVP et/ou EP). Le traitement par dabigatran faisait suite au traitement parentéral initial par héparine, HBPM ou fondaparinux. La durée médiane de ce traitement était de 9 jours afin d'avoir des INR > 2.

Le dabigatran s'est montré non inférieur aux AVK sur le critère primaire, c'est-à-dire les récurrences de thromboses symptomatiques documentées et un bénéfice en termes de réduction des hémorragies.

On peut discuter le faible nombre de patients inclus pour une embolie pulmonaire dans RECOVER (31 % EP avec ou sans TVP) et le faible taux d'événements nécessitait confirmation. L'étude RECOVER a été donc complétée par RECOVER II selon le même schéma d'étude. Les nouveaux résultats non publiés mais présentés à l'ASH 2011 et poolés avec ceux de RECOVER confirment la non-infériorité du dabigatran par rapport aux AVK en termes d'événements thrombo-emboliques, avec toujours un net bénéfice sur le plan de la sécurité, puisque les taux d'hémorragies globales et d'hémorragies cliniquement significatives étaient diminués sous dabigatran comparativement aux AVK [10] (**tableaux V et VI**).

En ce qui concerne les hémorragies mineures, elles sont le plus souvent d'origine gastro-intestinale. Même s'il est signalé des dyspepsies, dont le mécanisme n'est pas clair, la tolérance est bonne, il n'a pas été mis en évidence d'hépatotoxicité.

Dans RE-LY [11] était mis en évidence un surcroît d'événements coronariens dans le groupe dabigatran, et une méta-analyse [12] regroupant les différentes études dans la MTEV confirme ce signal.

Contrairement au rivaroxaban, la phase aiguë de l'étude ne comprenait pas de dose de charge, mais le maintien du traitement conventionnel par héparine pour les mêmes raisons de récurrence précoce constatées avec un autre inhibiteur direct de la thrombine : le ximélagatran.

2. Surveillance

Par son mode d'action, le dabigatran entraîne des modifications attendues des tests d'hémostase (**tableau III**). Comme pour le rivaroxaban, il n'y a pas de tests disponibles en routine. Dans certaines situations, il est possible de connaître la concentration en dabigatran et le test optimal pour le suivi est le temps de thrombine (Hemoclot). Aucune interaction avec les plaquettes n'a été mise en évidence.

3. Insuffisance rénale

La dabigatran a une élimination presque exclusivement rénale et une clairance < 30 mL/min contre-indique l'utilisation du dabigatran (**tableau II**). Alors que dans la FA sont proposés deux schémas thérapeutiques avec deux dosages en fonction de facteurs susceptibles d'augmenter le risque hémorragique, dont l'altération de la fonction rénale [11], dans la MTEV, seule la dose de 150 mgx2/j a été comparée aux AVK.

4. Les interactions

Le transporteur exclusif du dabigatran est la Pgp responsable de sa faible biodisponibilité (8 %). La Pgp est également le transporteur de nombreuses autres molécules. Comme pour le rivaroxaban, l'association aux antifongiques et inhibiteurs de protéases du VIH est contre-indiquée mais, en raison du caractère exclusif de la Pgp en tant que transporteur, l'association de certaines molécules est plus spécifiquement contre-indiquée avec le dabigatran [13]. C'est le cas de la ciclosporine, du tacrolimus et, plus récemment, de la dronédarone. Il existe

	Dabigatran n = 2 553	AVK n = 2 554	
Événement thrombo-embolique %	2,7	2,4	1,09 [0,77-1,54] Non-infériorité
Hémorragies majeures %	1	2	0,48 [0,29 - 0,78]

TABLEAU V : Résultats poolés de RECOVER et RECOVER II.

	EINSTEIN PE [2]	RECOVER [5]
Type d'étude	Ouvert	Double aveugle
Patients	4 832 EP	TVP et/ou EP (31%)
Stratégie	Rivaroxaban 15 mg x 2 /j 21 jours puis 20 mg/j	Traitement injectable ≥ 5 jours puis dabigatran 150 mg x 2 /j

TABLEAU VI : Etudes dans l'embolie pulmonaire.

également de nombreuses interactions médicamenteuses qui nécessitent des précautions d'emploi comme l'amiodarone, le vérapamil.

Absence d'antidote

Que se soit pour le rivaroxaban ou le dabigatran, il n'y a pas actuellement d'antidote spécifique disponible. La neutralisation de l'effet anticoagulant passe par le biais de l'arrêt du traitement car ces molécules ont une demi-vie relativement courte. A l'heure actuelle, la stratégie de réversion de l'effet n'est pas validée. Quoi qu'il en soit, il nécessite l'administration de PPSB ou de facteur VII activé, ou encore de FEIBA, association de facteur vitamine K-dépendant comprenant le VII activé [14].

Le dabigatran, du fait de son élimination exclusivement rénale, est dialysable, mais la procédure est difficile à mettre en œuvre en cas de situation de choc hémorragique.

La vigilance sur les bonnes pratiques d'utilisation sera indispensable pour éviter les accidents hémorragiques liés au mésusage comme on a déjà pu le constater avec le dabigatran [15].

Conclusion

Les stratégies thérapeutiques de la maladie veineuse thrombo-embolique évoluent vers une simplification : disparition du traitement parentéral, disparition de la surveillance biologique.

L'éducation sera néanmoins primordiale comme pour les AVK, afin que le patient comprenne bien le traitement, son indication et sa posologie. Par ailleurs, cette facilité d'utilisation ne devra pas banaliser le parcours de soins du patient et, en cas de suspicion d'embolie pulmonaire, ne pas conduire à le traiter en ambula-

POINTS FORTS

- ➔ Prise en charge simplifiée de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire par voie orale et sans surveillance biologique.
- ➔ Dose plus élevée pour certains nouveaux anticoagulants oraux quand ils sont instaurés d'emblée.
- ➔ Risque de banalisation et de mésusage pouvant conduire aux accidents hémorragiques et thrombotiques.
- ➔ Contre-indication en cas d'insuffisance rénale nécessitant une réévaluation régulière de la fonction rénale.

toire alors qu'il aurait dû justifier d'une hospitalisation.

Les AVK seront-ils pour autant mis au placard ? Certainement pas, car il reste des patients qui ne pourront pas bénéficier de ces nouveaux traitements.

Bibliographie

1. BECATTINI C *et al.* Old and new oral anti-coagulants for venous thromboembolism and atrial fibrillation : a review of the literature. *Thromb Res*, 2012 ; 129 : 392-400.
2. BULLER HR *et al.* for The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2012 ; 366 : 1287-1297.
3. The VAN GOGH Investigators. Idaraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med*, 2007 ; 357 : 1094-1104.
4. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2010 ; 363 : 2499-2510.
5. ROMUALDI E, DONADINI MP, AGENO W *et al.* Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism : the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2011 ; 9 : 841-844.
6. REBER G, BOUNAMEAUX H. New oral antithrombotics : a need for laboratory monitoring. Against. *J Thromb Haemost*, 2010 ; 8 : 627-630.
7. MISMETTI P, LAPORTE S. New oral antithrombotics : a need for laboratory monitoring. For. *J Thromb Haemost*, 2010 ; 8 : 621-626.
8. PATEL MR *et al.* for the ROCKETT Steering Committee. Rivaroxaban versus warfarin in non valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011 ; 365 : 883-891.
9. SCHULMAN *et al.* for the RECOVER Study group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2009 ; 361 : 2342-2352.
10. RECOVER II Session : 332.ASH dec 2011 Antithrombotic Therapy : New Anticoagulants.
11. CONNOLLY SJ *et al.* for the RE-LY Steering Committee and investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009 ; 361 : 1139-1151.
12. UCHINO K *et al.* Dabigatran Association with Higher Risk of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*, 2012 ; 172 : 397-402.
13. Afssaps point d'information avril 2012 www.afssaps
14. EERENBERG ES *et al.* Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate : a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*, 2011 ; 124 : 1572-1579.
15. HARPER P, YOUNG L, MERRIMAN E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *N Engl J Med*, 2012 ; 366 : 864-866.
16. SCHULMAN S *et al.* Dabigatran versus placebo for extended maintenance therapy of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*, 2011 ; 9s2 : 037.
17. SCHULMAN S *et al.* Dabigatran or warfarin for extended maintenance therapy of venous thromboembolism. *J Thromb haemost*, 2011 ; 9s2 : 731.

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

L'éplérénone est indiquée :

- **en complément des traitements standards incluant les bêta-bloquants**, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients stables présentant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG $\leq 40\%$) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent.

- **en complément du traitement optimal standard**, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque de la classe NYHA II (chronique) avec dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (FEVG $\leq 30\%$) (cf rubrique propriétés pharmacodynamiques)*¹

* Indication non remboursable à la date du 1^{er} juin 2012

chaque vie
sauvée compte¹

Dans l'insuffisance
cardiaque chronique NYHA II
avec FEVG $\leq 30\%$ ¹

inspra
éplérénone

Sauve des vies¹

Références : 1. Résumé des Caractéristiques du Produit.

DENOMINATION. INSPIRA® 25 mg ou 50 mg, comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** 25 ou 50 mg d'éplérénone pour un comprimé pelliculé. **FORME PHARMACEUTIQUE.** Comprimé pelliculé : boîte de 30, 50 ou 90 comprimés sous plaquette thermoformée. **DONNÉES CLINIQUES • Indications thérapeutiques.** • en complément des traitements standards incluant les bêta-bloquants, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients stables présentant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG $\leq 40\%$) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent. • en complément du traitement optimal standard, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque de la classe NYHA II (chronique) avec dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (FEVG $\leq 30\%$) (cf. rubrique Propriétés pharmacodynamiques). **• Posologie et mode d'administration.** Pour un ajustement individuel de la posologie, il est possible d'utiliser des dosages à 25mg et 50mg. La posologie maximale est de 50 mg par jour. Pour les patients présentant une insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde : la posologie d'entretien d'éplérénone recommandée : 50 mg en une prise par jour. Initiation du traitement à 25 mg une fois par jour, augmentation de posologie jusqu'à la dose cible quotidienne de 50 mg une fois par jour, de préférence en quatre semaines, en tenant compte des taux sériques de potassium (cf. Tableau 1). Initiation du traitement entre 3 et 14 jours après l'infarctus du myocarde sévère. Pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique au stade II selon la classification NYHA : le traitement doit être initié à une dose de 25 mg une fois par jour et pourra être augmenté jusqu'à la dose de 50 mg/jour, de préférence dans les 4 semaines, après avoir vérifié la kaliémie (cf. le tableau 1 et rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Un traitement par éplérénone ne doit pas être débuté chez des patients présentant une kaliémie $> 5,0$ mmol/L. Mesure de la kaliémie avant initiation du traitement, pendant la première semaine, puis un mois après le début du traitement ou l'ajustement de posologie. Puis évaluation périodique comme nécessaire. Après le début du traitement, la posologie doit être ajustée en fonction de la kaliémie comme indiqué dans le tableau ci-après :

Kaliémie (mmol/L)	Action	Ajustement de posologie
$< 5,0$	Augmentation	25 mg tous les 2 jours à 25 mg une fois par jour 25 mg une fois par jour à 50 mg une fois par jour
5,0 - 5,4	Maintien	Pas d'ajustement de posologie
5,5 - 5,9	Diminution	50 mg une fois par jour à 25 mg une fois par jour 25 mg une fois par jour à 25 mg tous les deux jours 25 mg tous les deux jours à interruption du traitement
$\geq 6,0$	Interruption	Sans objet

Après une interruption du traitement par éplérénone en raison d'une kaliémie $\geq 6,0$ mmol/L, le traitement pourra être repris à la posologie de 25 mg tous les deux jours dès que la kaliémie sera redescendue en dessous de 5,0 mmol/L. **Enfants et adolescents :** utilisation non indiquée. **Personnes âgées :** Aucun ajustement initial de posologie. En raison de la diminution de la fonction rénale liée à l'âge, risque d'hyperkaliémie augmenté dans cette population. Ce risque peut être également plus élevé quand il existe également une comorbidité associée à une exposition systémique plus importante, en particulier dans l'insuffisance hépatique légère à modérée. **Contrôle régulier de la kaliémie recommandé.** **Insuffisance rénale :** insuffisance rénale légère : aucun ajustement initial de posologie. Un contrôle régulier de la kaliémie est recommandé avec un ajustement des doses selon le tableau 1. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} 30-60 ml/min) : le traitement doit être initié à 25 mg tous les deux jours, avec surveillance régulière de la kaliémie et ajustement de la dose en fonction de la kaliémie (cf. tableau 1 et rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). L'utilisation de l'éplérénone chez les patients ayant une Cl_{cr} < 30 ml/min présentant une insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde doit être effectuée avec prudence. Les doses supérieures à 25 mg par jour n'ont pas été étudiées chez les patients ayant une Cl_{cr} < 30 ml/min. L'utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Cl_{cr} < 30 ml/min) est contre-indiquée (cf. rubrique Contre-indications). L'éplérénone n'est pas dialysable. **Insuffisance hépatique :** insuffisance hépatique légère à modérée : aucun ajustement initial de posologie. Cependant, en raison d'une exposition systémique plus importante à l'éplérénone chez ces patients, un contrôle fréquent et régulier de la kaliémie est recommandé, en particulier chez les sujets âgés. **Traitement concomitant :** En cas de traitement concomitant avec des inhibiteurs légers à modérés du CYP3A4, une posologie initiale de 25mg une fois par jour doit être utilisée. La posologie ne doit pas dépasser 25mg une fois par jour. L'éplérénone peut être prise pendant ou en dehors des repas. **CTI :** 2,48 € (25 mg, 50 mg, boîte de 30 comprimés), 2,34 € (25 mg, 50 mg, boîte de 90 comprimés). **• Contre-indications.** Hypersensibilité à l'éplérénone ou à l'un des excipients - Patients avec une kaliémie $> 5,0$ mmol/L lors de l'instauration du traitement - Patients avec une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml par minute par 1,73 m²) - Patients avec une insuffisance hépatique sévère (Classe Child-Pugh C) - Patients

recevant des diurétiques épargneurs de potassium, des suppléments potassiques ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4 - Association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII). **• Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.** **Hyperkaliémie :** Contrôle de la kaliémie à l'initiation du traitement et lors des modifications de posologie. Contrôle régulier en particulier pour les patients à risque d'hyperkaliémie, tels que patients âgés. Patients présentant une insuffisance rénale et patients diabétiques. Administration de suppléments potassiques avec éplérénone non recommandée. Une baisse de la kaliémie a été observée en cas de diminution de la posologie d'éplérénone. Une étude a montré que l'association d'hydrochlorothiazide à un traitement par l'éplérénone a contrebalancé l'augmentation de la kaliémie. Le risque d'hyperkaliémie peut augmenter lorsque l'éplérénone est utilisée en association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et/ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII). L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) avec l'éplérénone ne doit pas être utilisée (cf. rubriques Contre-indications et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **Insuffisance rénale :** Contrôle régulier de la kaliémie, notamment en cas de microalbuminurie diabétique. Le risque d'hyperkaliémie augmenté avec la diminution de la fonction rénale. Bien que les données de patients souffrant de diabète de type II et de microalbuminurie soient limitées dans l'étude EPHEsus, une incidence accrue d'hyperkaliémie a été observée chez ces patients. Ils doivent donc être traités avec précaution. Eplérénone non éliminée par hémodialyse. **Insuffisance hépatique :** légère à modérée (Classes Child-Pugh A et B) : contrôle des concentrations d'électrolytes. **Insuffisance hépatique sévère :** utilisation contre-indiquée. **Inducteurs du CYP3A4 :** co-administration non recommandée. **Lithium, ciclosporine, tacrolimus :** Co-administration non recommandée. Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). **• Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions.** **Associations contre-indiquées :** diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, inhibiteurs puissants du CYP3A4, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII). **Associations déconseillées :** lithium, ciclosporine, tacrolimus, inducteurs du CYP3A4. **Associations nécessitant des précautions d'emploi :** anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), triméthoprime, alpha-1-bloquants, digoxine, warfarine, inhibiteurs légers à modérés du CYP3A4. **Associations à prendre en compte :** antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques, amifostine, bicalopène, glucocorticoïdes, tétracycline. **• Grossesse et allaitement.** Il est recommandé d'être prudent en cas de prescription d'éplérénone à des femmes enceintes. Les effets indésirables n'étant pas connus en cas de allaitement, en fonction de l'importance du traitement pour la mère, il conviendra de décider d'interrompre soit l'allaitement soit le traitement. **• Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.** Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. L'éplérénone ne provoque pas de somnolence ou d'altération des fonctions cognitives. Cependant, tenir compte du risque potentiel d'éourdissements en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines. **• Effets indésirables.** Fréquent ($> 1/100$, $< 1/10$) : infection, hyperkaliémie, étourdissements, syncope, infarctus du myocarde, hypotension, toux, diarrhées, nausées, constipation, éruption cutanée, prurit, spasme musculaire, douleurs musculo-squelettiques, insuffisance rénale, élévation de l'urée dans le sang. Peu fréquent ($> 1/1000$, $< 1/100$) : pyélonéphrite, pharyngite, éosinophilie, hypothyroïdie, hyponatrémie, déshydratation, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, insomnie, céphalées, hypoesthésie, insuffisance cardiaque gauche, fibrillation auriculaire, tachycardie, thrombose artérielle des membres, hypotension orthostatique, vomissements, flatulences, hyperhydrosie, douleurs dorsales, cholestyrite, gynécomastie, asthénie, malaise, élévation de la créatininémie, diminution des récepteurs du facteur de croissance épidermique, augmentation de la glycémie. Fréquence non déterminée : œdème de Quincke. Dans l'étude EPHEsus, un nombre plus important de cas d'accident vasculaire cérébral a été observé dans le groupe de éplérénone et de 8 dans le groupe placebo. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES. • Propriétés pharmacodynamiques.** Classe pharmacothérapeutique : Antagoniste de l'aldostérone Code ATC : C03DA04. **PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :** Modèles ville - Inspira® 25 mg, comprimé pelliculé, boîte de 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) : n° 34009 366 570 5 2 - prix : 74,35 €, boîte de 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) : n° 34009 390 981 1 1 - prix : 210,36 €. Inspira® 50 mg, comprimé pelliculé, boîte de 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) : n° 34009 366 574 0 3 - prix : 74,35 €, boîte de 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) : n° 34009 390 984 6 0 - prix : 210,36 €. Modèles hôpital - Inspira® 25 mg, comprimé pelliculé, boîte de 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) : n° 34009 566 157 4 2 - prix : 566,157 4 2. Inspira® 50 mg, comprimé pelliculé, boîte de 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) : n° 34009 566 160 5 3. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :** Liste I - Remb. Sec. Soc. à 65% - Collect. L'indication : • en complément du traitement optimal standard, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque de la classe NYHA II (chronique) avec dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (FEVG $\leq 30\%$) * n'est pas remboursable à la date du 23 avril 2012. **EXPLOITANT :** Pfizer - 2325, avenue du Dr Lannelongue - 75014 Paris - Tél. (standard) : 01 58 07 30 00. Tél. (information médicale) : 01 58 07 34 40. * : marque déposée. **Date de dernière révision d'AMM :** 23 avril 2012 **Pour plus d'informations, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit, disponible sur le site Internet de l'AFSSAPS.**

Version n°004-07/12.

Pfizer

REVUES GÉNÉRALES

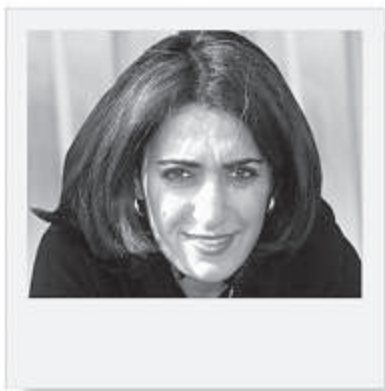
Valvulopathies

Dysfonction de prothèse : que faire devant des gradients élevés ?

RÉSUMÉ : Plus de 280 000 prothèses valvulaires sont implantées dans le monde dont la moitié sont des prothèses mécaniques. Toutes les prothèses valvulaires, quels que soient leur type et leur taille, présentent un certain degré d'obstruction par rapport à la valve native.

Devant un gradient transprothétique augmenté à l'échographie transthoracique (ETT), il faut calculer l'index de perméabilité (IP). Si l'IP est normal ou à la limite supérieure de la normale, il faut penser aux états d'hyperdébit cardiaque. Si l'IP est anormalement diminué, il faut calculer l'aire valvulaire effective (AVE) et l'indexer à la surface corporelle (SC). La discussion se fait alors en fonction de la comparaison entre l'AVE du patient et les valeurs de référence.

Les principales causes d'obstruction organiques sont : les thromboses de prothèses (surtout les mécaniques), les endocardites infectieuses, la dégénérescence calcifiante de prothèse (surtout les prothèses biologiques) et, plus rarement, le pannus fibreux (prothèse mécanique ou biologique). Il ne faut pas oublier les gradients augmentés au niveau du jet central localisé dans le cas des prothèses mécaniques à double ailette ou le phénomène de restitution de pression plutôt rare.



→ D. MOHTY
Service de Cardiologie,
CHU, LIMOGES.

Les premières chirurgies de remplacement valvulaire remontant aux années 60 [1] ont significativement amélioré le pronostic des patients valvulaires. Plus de 280 000 prothèses sont actuellement implantées à travers le monde avec globalement une moitié de prothèses mécaniques et une moitié de prothèses biologiques [2].

Idéalement, une prothèse valvulaire devrait, pour être performante, reproduire l'hémodynamique d'une valve native sans être obstructive ni fuyante, avoir une excellente durabilité et une faible thrombogénicité. Mais une prothèse valvulaire présente toujours un certain degré d'obstruction inhérent à la maladie native et à la structure de la prothèse.

On distingue essentiellement trois types de prothèses :

● **Les prothèses mécaniques :**

- les prothèses à billes ;
- les prothèses à monodisques basculants ;
- les prothèses à double ailettes qui sont les plus souvent implantées actuellement.

● **Les prothèses biologiques**

- avec armatures et
- sans armatures (les *stentless*) qui sont plus délicates à implanter.

● **Et plus récemment les prothèses percutanées biologiques aortiques (Edwards-Sapien et Corevalve).**

Surveillance des prothèses valvulaires

Après l'implantation d'une prothèse valvulaire, la surveillance devrait débuter dès la première semaine post-chirurgie

REVUES GÉNÉRALES

Valvulopathies

et se poursuivre à vie. L'échographie cardiaque est la méthode de choix pour suivre ces prothèses [3].

La première échographie cardiaque est réalisée habituellement durant la première semaine après la chirurgie cardiaque et avant la sortie de l'hôpital, mais il n'est pas rare que cet examen soit difficile de réalisation et d'interprétation, car les conditions techniques et hémodynamiques ne sont pas optimales (patient souvent algique, avec des pansements et des drains, anémié, tachycarde, parfois fébrile).

Par conséquent, il est préférable de refaire cet examen à un mois de la chirurgie en notant tous les paramètres nécessaires à la surveillance ultérieure du patient et de sa prothèse : carte d'identité de la prothèse, sa marque, son type, sa taille, la date et le lieu de chirurgie. Enfin, il faut préciser au moment de l'ETT le poids, la taille et la surface corporelle du patient, sa fréquence cardiaque, sa pression artérielle et la présence éventuelle d'un souffle pathologique ou de symptômes.

Paramètres échographiques de surveillance d'une prothèse valvulaire

Les paramètres échographiques qui doivent figurer dans le compte rendu d'échographie cardiaque sont :

- le diamètre effectif de chambre de chasse;
- les gradients moyen et maximal;
- la vitesse transprothétique maximale;
- le calcul de l'aire valvulaire effective [4] en mesurant le diamètre effectif de la chambre de chasse; l'index de perméabilité;
- le temps de demi-pression en cas de prothèse mitrale [5];
- la présence de fuite valvulaire et son caractère physiologique ou pathologique;
- les dimensions du ventricule gauche et du ventricule droit;
- la fraction d'éjection du ventricule gauche;

- la fonction du ventricule droit (onde DTI, TAPSE au minimum);
- les pressions pulmonaires droites;
- et la présence d'un épanchement péri-cardique.

En effet, tous ces paramètres serviront de référence pour le suivi ultérieur de la prothèse. Tout changement significatif de l'un de ces paramètres est à corréliser avec l'état clinique du patient et fait suspecter une dysfonction de prothèse.

Il n'est pas nécessaire de réaliser une échographie cardiaque annuelle pour les patients porteurs de prothèses mécaniques ou biologiques sauf à partir de la 5^e année d'implantation pour ces dernières; par contre, en cas de suspicion clinique de dysfonction ou modification du statut clinique du patient, une ETT sera nécessaire pour les deux types de prothèse [3].

Principales causes de gradients transprothétiques augmentés

Une prothèse valvulaire présente toujours un certain degré d'obstruction inhérent à sa structure. Il existe dans la littérature des tables regroupant les gradients moyen et maximal et l'aire

valvulaire effective "normaux" pour les principaux types de prothèses utilisées. Ces abaques calculés in vivo en utilisant des grandes séries de patients normaux publiées sont référencés dans l'article des recommandations de Zoghbi *et al.* [3].

Globalement, on retiendra qu'un gradient transprothétique est augmenté s'il est supérieur à 15-20 mmHg en position aortique, et supérieur à 5-10 mmHg en position mitrale.

Les principales causes d'augmentation de gradients transprothétiques sont (**tableau I**) :

- les états d'hyperdébit (période post-opératoire immédiate avec possibilité de douleur, tachycardie sinusale, anémie, rarement hyperthyroïdie ou fuite valvulaire méconnue occulte);
- l'obstruction fonctionnelle due à une disproportion entre la surface corporelle du patient et la taille de la prothèse une fois implantée, appelée *mismatch* patient-prothèse ou MPP [6];
- le gradient localisé augmenté en cas de prothèse à double ailette (ayant 2 orifices latéraux et un orifice central de plus petite taille avec des vitesses prothétiques localisées augmentées à l'ETT) [7];
- l'obstruction pathologique organique avec souvent un tableau clinique évocateur [8] : endocardite, thrombose de pro-

Etats d'hyperdébit : anémie, fièvre, tachycardie, "état d'hyperadrénergisme", hyperthyroïdie.

Obstruction organique : Thrombose de prothèse.
Endocardite bactérienne.
Pannus fibreux.
Dégénérescence calcifiante ou détérioration structurale non calcifiante de prothèse.

Obstruction fonctionnelle : Disproportion patient-prothèse.
Gradient localisé augmenté dans le cas des prothèses mécaniques à double ailettes.
Phénomène de restitution de pression.

Fuite sévère occulte

TABEAU I : Principales étiologies à rechercher lors de gradients transprothétiques augmentés.

thèse (surtout les prothèses mécaniques) dégénérescence et calcification de bio-prothèse (surtout en position mitrale chez les jeunes patients de moins de 50 ans), et plus rarement pannus fibreux de l'anneau.

Algorithme décisionnel devant une prothèse présentant un gradient augmenté (fig. 1)

La première étape consiste à bien observer la prothèse en bidimensionnel à la recherche d'un mouvement pathologique des différents éléments de la prothèse; ensuite, il faut calculer l'index

de perméabilité. Il est obtenu en rapportant la vitesse ou l'IVT au niveau de la chambre de chasse en Doppler pulsé sur la vitesse transprothétique ou l'IVT en Doppler continu. Il est indépendant du diamètre de la chambre de chasse aortique.

- **Un index de perméabilité supérieur à 0,35 en cas de prothèse aortique ou dépassant 0,45 en cas de prothèse mitrale** suggère un état d'hyperdébit (anémie, fièvre, tachycardie).

- **Lorsque l'IP est bien inférieur à 0,35**, l'AVE de la prothèse calculée in vivo est comparée à la mesure de référence de la prothèse en question $\pm$ la dévia-

tion standard (DS) se trouvant dans les abaques publiés dans la littérature (**tableaux II et III**):

>>> Si l'AVE mesurée est égale à la valeur de référence ± 1 DS, il faut l'indexer à la surface corporelle (SC):

- une AVE indexée $\leq 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ pour la valve aortique et $\leq 0,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ pour la valve mitrale suggère un *mismatch* sévère entre la taille de la prothèse et la taille du patient. Les patients à risque de développer un *mismatch* patient-prothèse en postopératoire sont les patients jeunes de moins de 70 ans, ayant une activité physique, ayant une surface corporelle importante, ou ceux ayant une sténose aortique avec des calcifications

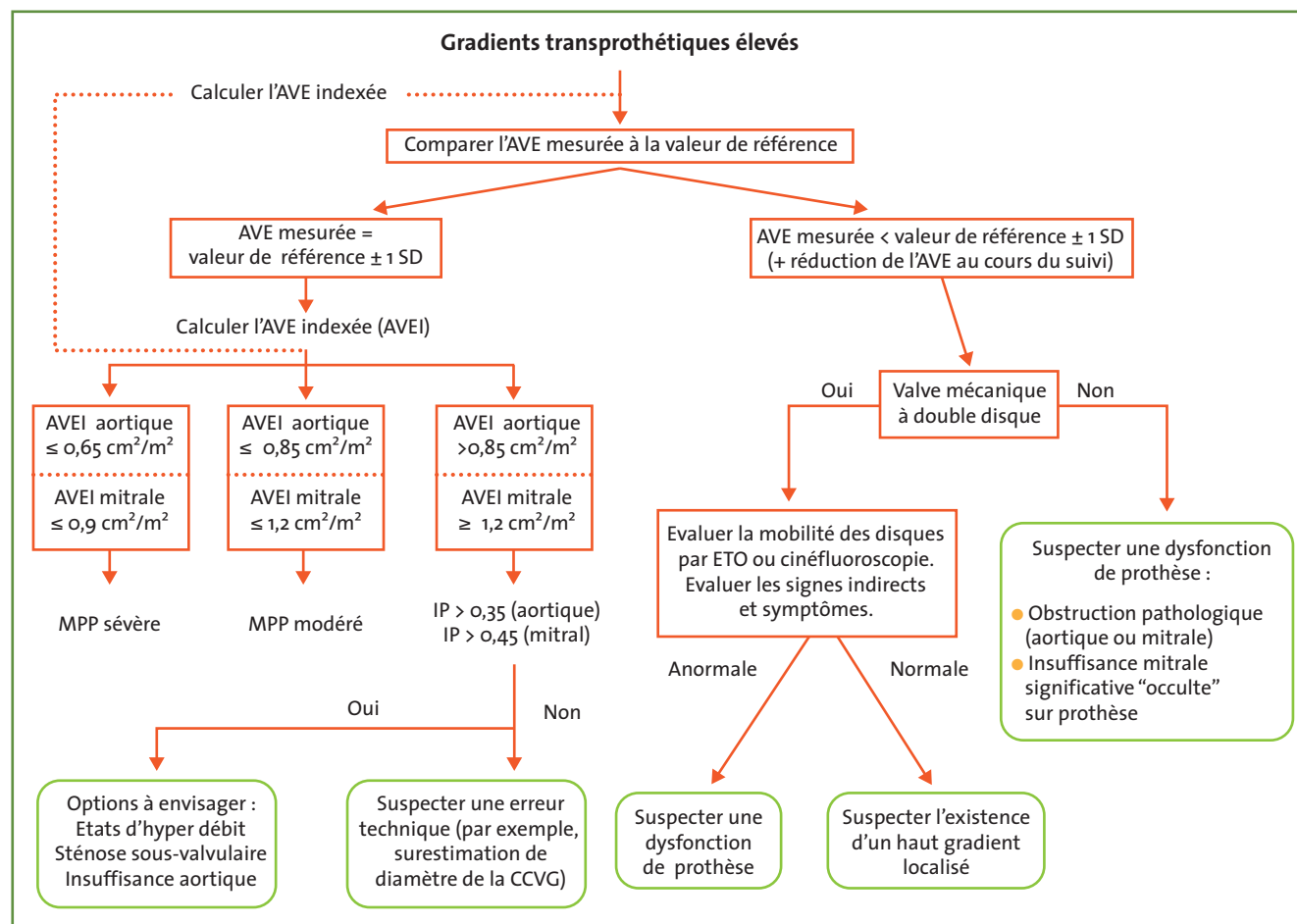


Fig. 1: Algorithme d'interprétation d'un gradient transprothétique augmenté; AVEI = aire valvulaire effective indexée; MPP = mismatch patient-prothèse; IP = index de perméabilité; CCVG = chambre de chasse du VG (Adapté de Pibarot et Dumesnil, [2]).

REVUES GÉNÉRALES

Valvulopathies

	Diamètre de la prothèse, mm					
	19	21	23	25	27	29
Bioprothèses avec armature						
Mosaic	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,3	1,4 ± 0,3	1,7 ± 0,4	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,4
Hancock II	...	1,2 ± 0,1	1,3 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,6 ± 0,2	1,6 ± 0,2
Carpentier-Edwards Perimount	1,1 ± 0,3	1,3 ± 0,4	1,5 ± 0,4	1,8 ± 0,4	2,1 ± 0,4	2,2 ± 0,4
Carpentier-Edwards Magna	1,3 ± 0,3	1,7 ± 0,3	2,1 ± 0,4	2,3 ± 0,5	...	...
Biocor (Epic)	...	1,3 ± 0,3	1,6 ± 0,3	1,8 ± 0,4	...	...
Mitroflow	1,1 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,5 ± 0,2	1,8 ± 0,2	...	...
Bioprothèses aortiques sans armature						
Medtronic Freestyle	1,2 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,3	2,0 ± 0,4	2,3 ± 0,5	...
St Jude Medical Toronto SPV	...	1,3 ± 0,3	1,5 ± 0,5	1,7 ± 0,8	2,1 ± 0,7	2,7 ± 1,0
Prothèses aortiques mécaniques						
Medtronic Hall	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,2	...	...	...	...
Medtronic Advantage	...	1,7 ± 0,2	2,2 ± 0,3	2,8 ± 0,6	3,3 ± 0,7	3,9 ± 0,7
St Jude Medical Standard	1,0 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,5	2,1 ± 0,4	2,7 ± 0,6	3,2 ± 0,3
St Jude Medical Regent	1,6 ± 0,4	2,0 ± 0,7	2,2 ± 0,9	2,5 ± 0,9	3,6 ± 1,3	4,4 ± 0,6
MCRI On-X	1,5 ± 0,2	1,7 ± 0,4	2,0 ± 0,6	2,4 ± 0,8	3,2 ± 0,6	3,2 ± 0,6
Carbomedics Standard	1,0 ± 0,4	1,5 ± 0,3	1,7 ± 0,3	2,0 ± 0,4	2,5 ± 0,4	2,6 ± 0,4

Les valeurs d'AVE sont les moyennes publiées dans la littérature.

TABEAU II : Valeurs de référence normales des AVE en cm² des prothèses aortiques (adapté de Pibarot et Dumesnil ; [2]).

	Diamètre de la prothèse, mm				
	25	27	29	31	33
Bioprothèses avec armature					
Medtronic Mosaic	1,5 ± 0,4	1,7 ± 0,5	1,9 ± 0,5	1,9 ± 0,5	...
Hancock II	1,5 ± 0,4	1,8 ± 0,5	1,9 ± 0,5	2,6 ± 0,5	2,6 ± 0,7
Carpentier-Edwards Perimount	1,6 ± 0,4	1,8 ± 0,4	2,1 ± 0,5	...	...
Prothèses mécaniques					
St Jude Medical Standard	1,5 ± 0,3	1,7 ± 0,4	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,0 ± 0,5
MCRI On-XT	2,2 ± 0,9	2,2 ± 0,9	2,2 ± 0,9	2,2 ± 0,9	2,2 ± 0,9

TABEAU III : Valeurs de référence normales des AVE en cm² des prothèses mitrales (adapté de Pibarot et Dumesnil [2]).

importantes de l'anneau, une dysfonction ventriculaire avec baisse de la fraction d'éjection du ventricule gauche ;
 – une AVE indexée entre 0,65 et 0,85 cm²/m² pour la valve aortique et entre 0,9 et 1,2 cm²/m² pour la valve mitrale suggère un *mismatch* modéré ;
 – une AVE indexée ≥ 0,85 cm²/m² en position aortique et ≥ 1,2 cm²/m² en position mitrale élimine un *mismatch* hémodynamiquement significatif et suggère plutôt un état d'hyper débit, une erreur technique dans l'enregistrement de l'ITV, ou une accélération, voire une obstruc-

tion sous-valvulaire ou une cardiopathie hypertrophique.

>>> En revanche, une AVE inférieure à la valeur de référence ± 1DS ou qui diminue au fil du temps suggère la présence d'une obstruction pathologique de la prothèse. La réalisation d'examen complémentaires est alors nécessaire (échographie transœsophagienne, cinéfluoroscopie de la prothèse, vérification de l'état de l'anticoagulation (TP-INR en cas de prothèse mécanique ou bioprothèse chez des patients en fibrillation

atriale, dosage de BNP avec recherche de symptômes ou de modification clinique du patient).

En effet, la thrombose de prothèse est estimée entre 0,3 à 1,3 % par année et par patient [9]. Elle apparaît surtout dans les cas des prothèses mécaniques, et est rarissime dans les bioprothèses. Elle survient souvent chez des patients qui ont arrêté momentanément leur anticoagulation pour une autre intervention.

La formation de pannus fibreux (réaction exubérante de la suture avec apparition d'un bourgeon fibreux échogène) est plus rare, et apparaît théoriquement pour les deux types de prothèses, mais surtout en position aortique. La formation de pannus est un phénomène très lent et très progressif, et qui apparaît à distance de la chirurgie. Il est souvent associé à un petit thrombus. Le scanner thoracique peut aider à sa visualisation.

En ce qui concerne la détérioration ou la dégénérescence de prothèse, elle concerne surtout les prothèses biolo-

giques. Elle survient plutôt en position mitrale et chez les personnes très jeunes (taux supérieur à 30 % à 10 ans chez les personnes de moins de 40 ans) [10].

Si toutes les causes d'augmentation de gradient transprothétique organique et fonctionnelle ont été recherchées et qu'aucune n'a été retrouvée, et en l'occurrence si la prothèse est mécanique et à double ailette, il peut s'agir d'un phénomène de gradient localisé. En effet, les flux à travers les prothèses à double ailette comprennent trois jets, deux jets latéraux et un jet central. Au niveau de ce jet central, la vitesse peut être significativement augmentée. Cela conduit à une valeur de gradient augmentée puisque le gradient dépend de la vitesse, ce qui peut faussement orienter vers une dysfonction de la prothèse. Enfin et rarement, le phénomène de restitution de pression peut expliquer des gradients augmentés; ce phénomène est rare et n'a été retrouvé que lors du cathétérisme cardiaque chez les patients ayant une aorte proximale de petite taille < 30 mm [7].

Enfin, une cause d'augmentation des gradients transprothétiques est la présence d'une fuite prothétique importante, mais qui n'est pas évidente de par les réverbérations et artefacts dus à la prothèse. Cette fuite fait augmenter le flux antérograde à travers cette dernière. Dans ces cas, le temps de demi-pression en cas de prothèse mitrale n'est pas prolongé < 150 ms et l'index de perméabilité en cas de prothèse aortique est > 0,35.

Le contour du jet en Doppler continu à travers la prothèse, en cas de position aortique, comme le suggèrent les recommandations de Zoghbi *et al.* [3], peut aider à différencier une obstruction pathologique d'une augmentation de gradients due aux autres causes citées. En effet, un contour du jet ayant une forme triangulaire avec pic précoce et temps d'accélération < 80 ms suggère plutôt un bon fonctionnement de la prothèse; à l'opposé, une forme du

jet transprothétique symétrique bien arrondi avec pic tardif et temps d'accélération > 100 ms suggère une obstruction pathologique de la prothèse.

Conclusion

La prothèse valvulaire idéale n'existe pas; le suivi des patients porteurs de prothèses doit être réalisé à vie pour éviter des complications fatales ou pouvant conduire à une réintervention.

Le choix de la prothèse doit se faire en prenant en compte l'âge du patient, son mode de vie, son choix personnel, sa fonction ventriculaire gauche, "l'implantabilité" de la prothèse, son profil hémodynamique et sa durabilité. Tout effort en préopératoire doit être effectué, voire une stratégie préventive doit être appliquée afin d'éviter l'apparition d'un *mismatch* patient-prothèse en post-

opératoire à l'origine d'une obstruction fonctionnelle et qui reste la cause la plus fréquente d'augmentation des gradients transprothétiques.

POINTS FORTS

- ➞ En position aortique, un gradient est augmenté s'il est > 15-20 mmHg.
- ➞ En position mitrale, un gradient est augmenté s'il est > 5-10 mmHg.
- ➞ Un gradient augmenté ne veut pas dire nécessairement une dysfonction de prothèse.
- ➞ La mesure des gradients moyen et maximal n'est pas suffisante pour l'étude des prothèses valvulaires.
- ➞ Calculer l'index de perméabilité.
- ➞ Rechercher toujours une fuite prothétique significative "occulte".
- ➞ Calculer toujours l'aire valvulaire effective lors de l'évaluation d'une prothèse valvulaire et l'indexer à la surface corporelle.
- ➞ Penser à rechercher une obstruction organique pathologique de prothèse.
- ➞ Ne pas méconnaître un *mismatch* ou disproportion patient-prothèse qui est la cause la plus fréquente de gradients augmentés.
- ➞ Afficher au labo d'écho, les valeurs des aires valvulaires effectives de référence des différentes prothèses valvulaires implantées.

Bibliographie

1. STARR A, MENASHE V, DOTTER C *et al.* Surgical correction of aortic insufficiency associated with ventricular septal defect. *Surg Gynecol Obstet*, 1960; 111: 71-76.
2. PIBAROT P, DUMESNIL JG *et al.* Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*, 2009; 119: 1034-1048.
3. ZOGHBI WA, CHAMBERS JB, DUMESNIL JG *et al.* Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging

REVUES GÉNÉRALES

Valvulopathies

- Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009; 22: 975-1014.
4. DUMESNIL JG, HONOS GN, LEMIEUX M *et al.* Validation and applications of indexed aortic prosthetic valve areas calculated by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 16: 637-643.
 5. DUMESNIL JG, HONOS GN, LEMIEUX M *et al.* Validation and applications of mitral prosthetic valvular areas calculated by Doppler echocardiography. *Am J Cardiol*, 1990; 65: 1443-1448.
 6. DUMESNIL JG, PIBAROT P *et al.* Prosthesis-patient mismatch: an update. *Curr Cardiol Rep*, 2011; 13: 250-257.
 7. BAUMGARTNER H, KHAN S, DeROBERTIS M *et al.* Discrepancies between Doppler and catheter gradients in aortic prosthetic valves in vitro. A manifestation of localized gradients and pressure recovery. *Circulation*, 1990; 82: 1467-1475.
 8. VESEY JM, OTTO CM *et al.* Complications of prosthetic heart valves. *Curr Cardiol Rep*, 2004; 6: 106-111.
 9. ROUDAUT R, SERRI K, LAFITTE S *et al.* Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and therapeutic considerations. *Heart*, 2007; 93: 137-142.
 10. RUEL M, KULIK A, RUBENS FD *et al.* Late incidence and determinants of reoperation in patients with prosthetic heart valves. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004; 25: 364-370.

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

Dabigatran (Pradaxa) remboursé dans la prévention de l'AVC chez les patients atteints de FA

Depuis la publication au *Journal Officiel* du 19 juillet 2012, Pradaxa est remboursé dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique (ES) chez les patients atteints de FA non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque.

Rappelons que la Commission européenne avait approuvé Pradaxa le 1^{er} août 2011 sur la base des résultats de l'étude RE-LY qui a inclus plus de 18 000 patients. Cette étude montre que le dabigatran 150 mg x 2/jour réduit de 35 % le risque d'AVC et d'ES versus un traitement bien contrôlé par la warfarine (INR 2-3, durée dans l'intervalle thérapeutique [TTR] médiane 67 % 6). Elle montre également que le dabigatran 150 mg est le seul nouvel anticoagulant oral à réduire de manière significative aussi bien les AVC ischémiques (RRR: 24 %) que les AVC hémorragiques (RRR: 74 %) chez les patients atteints de FA non valvulaire comparativement à la warfarine.

Le prix de Pradaxa 150 mg et 110 mg a été fixé à 75,78 euros pour une boîte de 60 gélules, soit un coût de traitement journalier de 2,53 euros.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Boehringer Ingelheim

REVUES GÉNÉRALES

Réadaptation

Quelle activité sportive proposer à un patient valvulaire ?

RÉSUMÉ : Délivrer un certificat de non contre-indication à la pratique sportive ou tout simplement conseiller un patient valvulaire nécessite, dès lors que la valvulopathie est d'importance moyenne, une somme d'éléments non négligeable.

Un interrogatoire précis et dirigé, un bilan échocardiographique, un holter ECG et bien sûr un test ergométrique sont indispensables pour prendre une décision éclairée.

Les recommandations officielles peuvent aider également le praticien dans cette démarche. Leur dimension médico-légale doit être conservée à l'esprit.

Le cardiologue devra enfin intégrer dans son schéma décisionnel les paramètres d'accompagnement que peuvent être la présence d'arythmie, la prise d'AVK, la notion d'aorte ascendante dilatée.



→ **L. CHEVALIER**
Clinique du Sport Bordeaux-
Mérignac, MERIGNAC.

Souvent sollicitée par les patients et par leur médecin traitant, la communauté cardiologique se trouve régulièrement confrontée à la question suivante : quel type et quel niveau d'activité physique peut-on autoriser chez un patient porteur d'une valvulopathie identifiée ? La réponse est relativement délicate à donner dès lors que la fuite ou le rétrécissement valvulaire deviennent d'importance moyenne. En effet, on note pour commencer que les recommandations officielles publiées respectivement par l'*European Society of Cardiology* [1] et par l'*American College of Cardiology* [2] présentent dans certains cas de figure des divergences.

Nous connaissons par ailleurs les limites et carences de la classification de Mitchell [3] utilisées pour les recommandations (**tableau 1**). Néanmoins, cette classification a le mérite d'exister et de guider le thérapeute novice en médecine du sport dans ces décisions.

Remarquons également que les données physiopathologiques ayant trait aux

conséquences d'une activité physique régulière sur l'histoire naturelle de chaque valvulopathie sont quasi nulles dans l'état actuel des connaissances. On retiendra aussi que, pour une valvulopathie similaire, deux sujets distincts auront une symptomatologie bien différente, en fonction de leur niveau d'entraînement, de leur intensité d'activité et de leur gouverneur central [4].

N'oublions pas de questionner le sportif sur sa pratique, avec une évaluation la plus précise possible de son niveau d'intensité et de sa charge d'entraînement, ce qui sera tout aussi utile que le recours à la classification de Mitchell.

Enfin, il faut envisager tous les paramètres collatéraux que peuvent représenter la prise d'AVK, l'existence d'une FA paroxystique ou permanente, d'une aorte ascendante dilatée, la nécessité de se prémunir d'une complication endocarditique. Tous ces éléments doivent également être intégrés dans la décision d'autoriser ou non une activité sportive, et si oui, à quelle intensité ?

REVUES GÉNÉRALES

Réadaptation

	A Faible ($< 40\% \text{ VO}_2 \text{ max.}$)	B Moyenne ($40-70\% \text{ VO}_2 \text{ max.}$)	C Forte ($> 70\% \text{ VO}_2 \text{ max.}$)
I Faible ($< 20\% \text{ FMV}$)	Billard, bowling, cricket, tir arme à feu, golf.	Baseball, volleyball, escrime, tennis de table.	Football, tennis, badminton, squash, racket ball, course LD, course orientation, marche athlétique, ski de fond (classique).
II Moyenne ($20-50\% \text{ FMV}$)	Tir à l'arc, plongée sous-marine, automobilisme, motocyclisme, équitation.	Sprint, sauts (athlétisme), patinage artistique, football américain, rugby, surf, natation synchronisée.	Basket-ball, handball, hockey sur glace, ski de fond (skating), course à pied MD, natation.
III Forte ($> 51\% \text{ FMV}$)	Lancers, haltérophilie, gymnastique, luge, escalade, voile, planche à voile, ski nautique, sport de combat.	Lutte, body-building, Ski alpin, surf des neiges, skateboard.	Canoé-kayak, aviron, boxe, décathlon, cyclisme, triathlon, patinage de vitesse.

TABLEAU I : Classification des sports selon Mitchell et al. (2005).

Rétrécissement mitral (tableau II)

Les recommandations officielles n'autorisent tous les sports ou presque qu'à la condition d'avoir une surface valvulaire $> 1,5 \text{ cm}^2$ et un gradient moyen $< 8 \text{ mmHg}$. Dans la pratique, ce type de valvulopathie touchant essentiellement une population franchement âgée, la question nous est très rarement posée.

Rétrécissement mitral
$> 1,5 \text{ cm}^2$ + PAPS $< 35 \text{ mmHg}$ + G. moy. $< 8 \text{ mmHg}$ ou PAPS effort $< 50 \text{ mmHg}$: tous sports de compétition (US) sauf IIIC (Eur.) $1-1,5 \text{ cm}^2$ + PAPS $< 50 \text{ mmHg}$ + G. moy. $8-15 \text{ mmHg}$ ou PAPS effort $< 50 \text{ mmHg}$: IAB + IIAB compétition (US) ou IA compétition (Eur.) $< 1 \text{ cm}^2$ + PAPS $> 50 \text{ mmHg}$ + G. moy. $> 15 \text{ mmHg}$ ou PAPS effort $> 50 \text{ mmHg}$: aucun sport de compétition (US) ou IA (Eur.) - Aucune recommandation spécifique pour le sport de loisir.

TABLEAU II.

Insuffisance mitrale (tableau III)

Il n'en va évidemment pas de même pour l'insuffisance mitrale, relativement répandue dans toutes les tranches d'âge, avec des mécanismes étiologiques divers et variés. Ces derniers ne sont pas abordés dans les recommandations. Seuls les critères de sévérité de la fuite et le retentissement éventuel sur le ventricule gauche en termes de diamètre télédiastolique et de contractilité sont pris en compte. Gardons en mémoire l'impérieuse nécessité d'indexer le DTD VG au

Insuffisance mitrale
- R Pisa $< 3 \text{ mm}$: tous sports de compétition. - R Pisa $3 \text{ à } 6 \text{ mm}$ + DTD $< 60 \text{ mm}$: I ABC + II ABC (US) I AB + II AB (Eur.). - R Pisa $> 6 \text{ mm}$ + DTD $> 60 \text{ mm}$ + dysfonction VG: pas de sport. - Holter ECG et test d'effort doivent être normaux pour autoriser le sport dans les cas de fuite légère à moyenne.

TABLEAU III.

gabarit de certains pratiquants (volley, basket, rugby et autres), avant de tirer des conclusions "castratrices" et d'émettre des interdictions excessifs ou inutiles vis-à-vis de la pratique sportive.

Rétrécissement aortique (tableau IV)

Notons d'emblée que des critères usuels, tels que la vitesse maximale antérograde, l'indice de perméabilité, ou plus récents comme le taux de BNP ne sont pas retenus dans les recommandations. On remarque également la totale liberté accordée à tout sportif dont le gradient moyen est $< 20-25 \text{ mmHg}$ (selon le côté de l'Artérielle envisagé) et la surface $> 1,5 \text{ cm}^2$.

En revanche, dès que la valvulopathie présente des critères plus sévères, les possibilités se restreignent considérablement d'après les recommandations. C'est un point particulièrement important à intégrer dans notre démarche de conseil. En effet, il est clair que notre pratique quotidienne demeure beaucoup trop laxiste. En particulier, chez les sportifs vétérans qui, même lorsqu'adeptes de sports très sollicitants comme le cyclisme, peuvent rester longtemps asymptomatiques, à la fois du fait d'un ventricule gauche toujours très perfor-

Rétrécissement aortique
$> 1,5 \text{ cm}^2$ + G. moy. $< 20 \text{ (Eur.)}$ – 25 (US) mmHg: I AB + II AB (Eur) et tous sports de compétition (US). $1-1,5 \text{ cm}^2$ + G. $21-49 \text{ (Eur.)}$ – $26-40 \text{ (US)}$ mmHg: I A (Eur.) et I AB + II A (US). $< 1 \text{ cm}^2$ + G. $> 50 \text{ (Eur.)}$ – $> 40 \text{ (US)}$ mmHg: pas de sport (Eur. et US). - Les rétrécissements légers et moyens: sports autorisés à la condition que le test d'effort n'objective aucune anomalie tensionnelle, de repolarisation ou de rythme. - Aucune recommandation en rapport avec Vmax et BNP.

TABLEAU IV.

mant et d'une capacité mitochondriale au niveau des muscles périphériques très supérieure à la moyenne.

Concernant le critère "surface aortique", l'importance des gabarits de certains sportifs incite là encore à retenir comme valeur seuil pour un rétrécissement serré un chiffre indexé à la surface corporelle, à savoir $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.

Dans les cas où la décision reste difficile à prendre, l'évolution du gradient trans-aortique au pic de l'effort peut être appréciable, une augmentation $> 20 \text{ mmHg}$ par rapport au gradient de repos étant considérée comme un facteur aggravant [5, 6].

Rappelons-nous que, chez les sportifs très entraînés, l'absence de symptômes fonctionnels ne doit pas nous inciter à autoriser des activités à risque. Le contexte médico-légal est en effet majeur du fait du risque encouru de syncope ou de mort subite en plein effort.

Insuffisance aortique (tableau V)

A l'effort, le raccourcissement de la diastole induit plutôt une diminution de la régurgitation. Une fuite modeste à moyenne et l'absence de dilatation significative du ventricule gauche ne doivent interdire aucun sport, y compris à haut niveau. Dans notre expérience personnelle, un recul d'une dizaine d'années sur des sportifs pratiquant plus de 20 heures par semaine valide tout à fait cette attitude. Il n'en va pas du tout de même si la fuite aortique se développe dans un contexte de dilatation de la racine aortique. Les augmentations $> 5 \text{ mm}$ des diamètres aortiques d'une année sur l'autre, y compris pour des sportifs ne dépassant pas 5 heures/semaine d'entraînement, sont loin d'être rares, expliquant le caractère très restrictif des recommandations dans ce cas de figure. La présence d'une bicuspidie doit amener le praticien à une restriction et une surveillance accrues. A fortiori, l'existence d'une maladie de Marfan

Insuffisance aortique

- Fuite légère à moyenne + DTD VG $< 60 \text{ mm}$ + test d'effort normal: tous sports de compétition (Eur. + US).
- Fuite légère à moyenne + DTD VG $> 60 \text{ mm}$: I A (Eur.) et pas de sport de compétition (US).
- Fuite légère à moyenne + arythmie ventriculaire et/ou dilatation aorte ascendante $> 45 \text{ mm}$: pas de sport de compétition (Eur.), I A compétition (US) (sauf patients symptomatiques et Marfan).
- Fuite légère: pas de sport de compétition (Eur.), I A (US) si DTD < 65 .
- Aucune recommandation spécifique quant aux sports de loisir.

TABLEAU V.

associée amènera à l'interdiction absolue de toute activité sportive digne de ce nom.

Rétrécissement pulmonaire (tableau VI)

Toutes les décisions reposent sur le simple gradient maximal de repos. La très bonne tolérance fonctionnelle chez certains athlètes nous fait regretter l'absence d'abaques envisageant le gradient à l'effort, les évolutions d'un gradient de repos identique au repos recouvrant probablement de notables divergences à l'effort selon les sujets.

Rétrécissement pulmonaire

Valeur du gradient max au repos

- Léger: $< 40 \text{ mmHg}$ (US), $< 50 \text{ mmHg}$ (Eur.): tous sports de compétition.
- Moyen: $40\text{-}60 \text{ mmHg}$ (US): I AB, $50\text{-}80 \text{ mmHg}$ (Eur.): I AB, II AB.
- Sévère: $> 60 \text{ mmHg}$ (US), $> 80 \text{ mmHg}$ ou $> 2/3 \text{ PAS}$ (Eur.): pas de sport.
- Aucun abaque fiable sur la valeur normale du gradient max à l'effort.

TABLEAU VI.

Valves prothétiques

- Bioprothèses: si test effort normal:
 - valve mitrale: I AB + II AB (US et Eur.),
 - valve aortique I AB + II AB (Eur.) et I AB + II A (US).
- Prothèses mécaniques: le pb des AVK. Sports I AB + II AB (Eur.), sports I AB + II A (US).
- Aucune étude sur l'effet bénéfique ou délétère du sport sur les prothèses valvulaires.

TABLEAU VII.

Notons également les différences non négligeables dans les valeurs seuils retenues par les deux collèges d'experts, les Américains étant pour une fois plus restrictifs que les Européens.

Valves artificielles (tableau VII)

Que la valve soit biologique ou mécanique, et qu'elle soit en position mitrale ou aortique, toutes les activités sportives intenses (II C et III A, B, C) sont proscrites. Ces patients nous posent, pour certains d'entre eux, un vrai cas de conscience. En effet, le niveau de preuves pour ce cas de figure reste réellement faible. Aucune étude à ce jour n'a démontré le rôle délétère ou bénéfique d'une pratique sportive, même intense, sur l'histoire naturelle des valves artificielles. Certains avancent le risque augmenté de rupture de valvule à l'effort intense pour les prothèses biologiques, d'autres soulignent les effets peut-être protecteurs d'une fréquence cardiaque et d'une pression artérielle plus basses grâce à une pratique sportive régulière: hypothèses non validées par la littérature.

Les paramètres collatéraux importants pour la prise de décision

1. La consommation d'AVK

Indispensable en cas de FA paroxysmique à risque, de prothèse mécanique,

REVUES GÉNÉRALES

Réadaptation

l'anticoagulation efficace constitue un paramètre supplémentaire majeur à intégrer pour tous les sports à risque de collision ou de chute. Dans la pratique, soulignons le trop grand laxisme vis-à-vis de la pratique sous anticoagulants de certains sports très répandus comme le vélo ou le ski, surtout sans casque.

2. La fibrillation auriculaire

Qu'elle survienne électivement à l'effort ou à distance de celui-ci, elle sera un élément majeur dans la prise de décision chez un sportif valvulaire, que la corrélation avec la valvulopathie soit fort probable (mitrale) ou non (aortique et pulmonaire).

3. Dilatation de l'aorte ascendante, maladie de Marfan

Ces cas particuliers, accompagnant souvent une valvulopathie aortique, constituent pour chacun d'entre eux un tel facteur aggravant que les restrictions les plus sérieuses sont alors de mise.

4. Prévention de l'endocardite

Certaines pratiques sportives, génératrices de plaies cutanées à répétition, dans des conditions septiques parfois délicates, doivent être prises en compte. S'il paraît excessif d'interdire la pratique d'un sport pour ce seul motif, il reste néanmoins indispensable de sensibiliser nos sportifs valvulaires aux règles élémentaires d'antisepsie au décours de la pratique et à l'indispensable signalement au corps médical d'une plaie surinfectée ou d'une fièvre traînante.

POINTS FORTS

- ➞ L'interrogatoire doit évaluer au mieux le degré d'activité physique du patient.
- ➞ Dans le cadre des valvulopathies, attacher plus d'importance à la charge d'entraînement qu'à la pratique éventuelle de la compétition.
- ➞ Une évaluation par échocardiographie + épreuve d'effort + holter ECG est nécessaire.
- ➞ Le suivi pour une délivrance de certificat autorisant la compétition doit être annuel pour toute valvulopathie moyenne à sévère.
- ➞ Sensibiliser le patient au risque d'endocardite.

Conclusion

La lecture des recommandations, même si leur niveau de preuve est souvent faible dans ce domaine, souligne dans certains cas de figure le décalage qui existe entre la pratique quotidienne et le suivi considéré comme optimal. N'oublions pas que, pour toutes ces valvulopathies, les recommandations sont validées **à la condition expresse que le holter ECG et le test d'effort ne révèlent aucune anomalie rythmique, tensionnelle ou ischémique. Par ailleurs, le suivi cardiologique doit être annuel.**

Bibliographie

1. PELLICIA A, FAGARD R, BJORNSTAD HH *et al.* Recommendations for competitive sports participation in athletes with a cardiovascular disease. *Eur Heart J*, 2005; 26: 1422-1445.

2. 36th Bethesda Conference. Eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 1321-1375.
3. MITCHELL JH, HASKELL W, RAVEN P. Classification of sports. *Med Science Sport Ex*, 1994; 242-245.
4. NOAKES TD, PELTONEN JE, RUSKO HK. Evidence that a central governor regulates exercise performance during acute hypoxia and hyperoxia. *The Journal of Experimental biology*, 2001; 204: 3225-3234.
5. MONIN JL, LANCELLOTTI P, MONCHI M *et al.* Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation*, 2009; 120: 69-75.
6. MARECHAUX S, HACHICHA Z, BELLOUIN A *et al.* Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J*, 2010; 31: 1390-1397.

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

REPÈRES PRATIQUES

Imagerie

Recherche de thrombus dans l'auricule gauche en scanner cardiaque : alternative à l'ETO ?



→ **J.N. DACHER,**
C. SANAIR,
J. CAUDRON
Radiologie – Imagerie
Cardiaque,
CHU, ROUEN.

L'échocardiographie transœsophagienne [1] est aujourd'hui la technique de référence pour l'identification d'un thrombus intra-cavitaire, et particulièrement de l'auricule (ou de l'atrium) gauche, cause curable de maladie embolique. Néanmoins, en pratique quotidienne, ce diagnostic est souvent posé à l'occasion d'un examen scanographique injecté, en particulier chez le sujet âgé, et ce du fait de l'amélioration considérable de la résolution spatiale et temporelle des scanners récents.

Le cardiologue traitant peut-il pour autant en 2011 demander un scanner pour écarter ou confirmer ce diagnostic ?

[Quelle est la sémiologie ?

Le diagnostic de thrombus de l'auricule gauche est souvent évident en scanner synchronisé à l'ECG devant une image de soustraction focale endoluminale adhérente à la paroi (**fig. 1**). Un diagnostic faussement positif par non opacification de l'auricule est possible quand l'atrium et l'auricule gauches sont dilatés et en stase sanguine (FA, RA, IM).

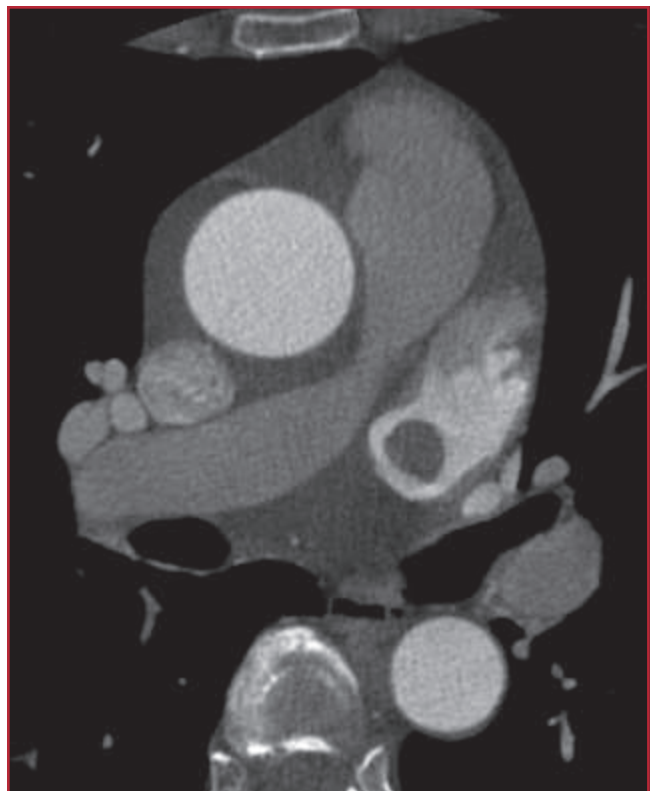


FIG. 1 : Découverte fortuite d'un thrombus arrondi de l'auricule et l'oreillette gauches à l'occasion d'un scanner coronaire 64 détecteurs réalisé avec synchronisation rétrospective à l'ECG.

Quand l'auricule est large et hypodense, il est recommandé de réaliser un 2^e passage à 5 minutes [2] : en cas de stase, on observe une homogénéisation du produit de contraste, en cas de thrombus, l'image de soustraction persiste (**fig. 2**).

En dehors de la stase de produit de contraste, il existe peu de diagnostics différentiels. Le myxome pose rarement problème car il est intra-atrial et possède un pédicule le reliant au foramen ovale. De même, une tumeur maligne primitive ou secondaire peut occuper l'auricule, mais elle donne lieu

REPÈRES PRATIQUES

Imagerie

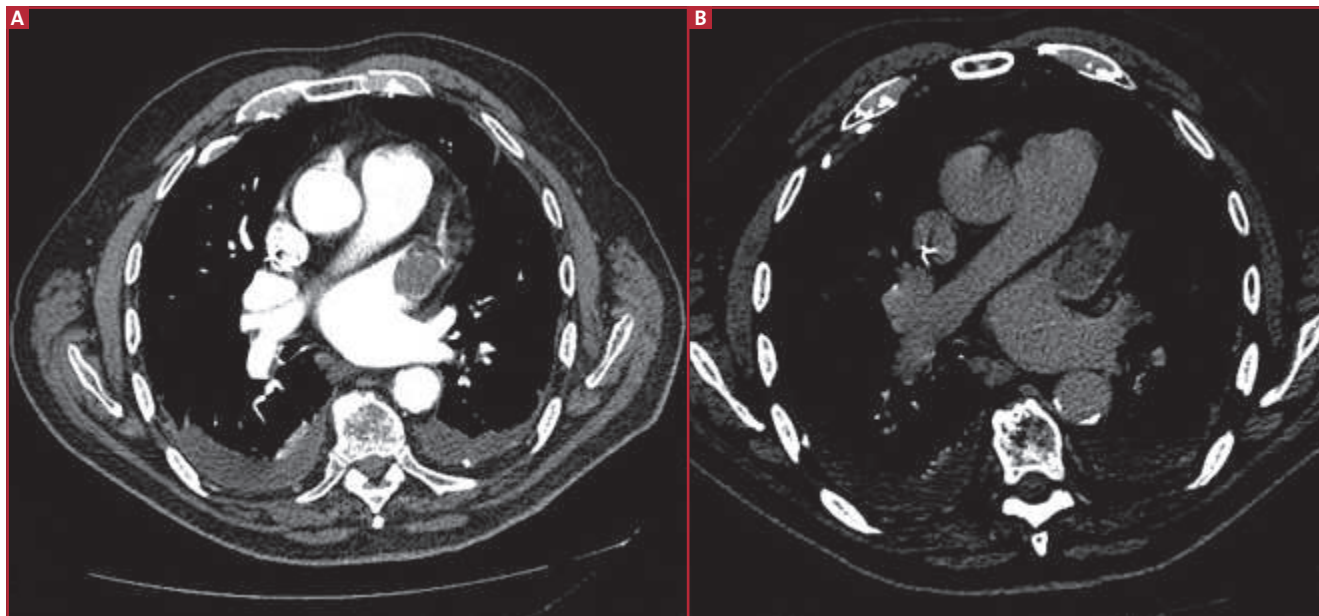


Fig. 2 : Thrombus de l'auricule gauche découvert sur un scanner thoraco-abdominal 16 détecteurs non synchronisé réalisé dans les suites d'un accident vasculaire cérébral ischémique. **A :** image acquise au temps artériel montrant un défaut d'opacification bien limité de l'auricule. **B :** confirmation du diagnostic par une seconde hélice réalisée au temps tardif qui montre la persistance de l'image et l'absence d'opacification de l'auricule. Notez la présence d'une voie centrale en projection de la veine cave supérieure et l'existence d'un épanchement pleural bilatéral. Notez également l'excellente qualité de cet examen non synchronisé à l'ECG. Cet examen ne permettrait pas d'objectiver les coronaires, mais s'avère très suffisant pour identifier le thrombus de l'auricule.

à un effet de masse de distinction aisée. L'auricule doit enfin être distingué de la veine pulmonaire supérieure gauche qui lui est adjacente.

Il est possible de manquer le diagnostic en scanner en particulier quand la découverte est fortuite, par exemple dans les situations suivantes :

- le patient n'a pas d'histoire de maladie thrombo-embolique, et l'attention n'est pas attirée vers cette région,
- dans le contexte du scanner cardiaque (sans synchronisation à l'ECG), le médecin ne doit pas limiter son analyse au réseau coronaire. Rappelons qu'il faut s'astreindre à une étude systématique des 6 cavités cardiaques, des gros vaisseaux, des hiles et du parenchyme pulmonaire,
- dans le contexte du scanner thoraco-abdominal (avec synchronisation à l'ECG), plus courant en pratique radiologique, l'analyse des auricules doit faire partie du plan de lecture de tout examen, particulièrement quand le patient est examiné dans les suites d'un accident ischémique systémique.

Quels sont les avantages et inconvénients du scanner ?

Dans la tranche d'âge concernée, la dose de radiations ionisantes est peu préoccupante, et ce d'autant plus que la

dosimétrie a beaucoup décru avec les équipements récents. Le risque de l'injection d'iode persiste, en particulier celui de la toxicité rénale des contrastes iodés chez les patients âgés. Le risque de mortalité liée à l'examen TDM est très faible, de l'ordre de 5 pour 10 000 examens injectés.

Peut-on faire le diagnostic sur un scanner standard ou sur une IRM ?

La génération actuelle des scanners multidétecteurs permet une analyse optimale des auricules quand une synchronisation ECG est utilisée, et une étude correcte et souvent suffisante (**fig. 2**) en mode hélicoïdal non synchronisé. Il faut donc inciter d'une part les radiologues à "lire" le cœur aussi bien que les poumons, et d'autre part les radiologues cardiovasculaires et les cardiologues impliqués en imagerie en coupe à ne pas limiter leur analyse au seul réseau coronaire.

On peut évoquer le diagnostic sur une IRM, et en particulier en angiographie en écho de gradient 3D avec injection de chélate de gadolinium (bilan avant ablation de FA sur cœur sain) ; néanmoins, la technique pâtit d'une moindre résolution spatiale, et ces séquences visualisent surtout le produit de contraste aux dépens de l'analyse de la paroi, bien meilleure en scanner.

Conclusion

Le scanner multidétecteur avec injection, et si possible synchronisation à l'ECG, est un outil optimal peu invasif de détection de ces thrombi qui peuvent contre-indiquer certaines procédures, expliquer certains accidents vasculaires et qui requièrent un traitement adapté.

Enfin, l'équipe lyonnaise a récemment montré le grand potentiel d'un bilan scanographique injecté couvrant en un seul temps le cœur, les vaisseaux du cou et de l'encéphale dans les suites d'un AVC [3].

Bibliographie

1. OMRAN H, JUNG W, RABAHIEH R *et al.* Imaging of thrombi and assessment of left atrial appendage function: a prospective study comparing transthoracic and transoesophageal echocardiography. *Heart*, 1999; 81: 192-198.
2. HUR J, KIM YJ, LEE HJ *et al.* Left atrial appendage thrombi in stroke patients: detection with two-phase cardiac CT angiography versus transesophageal echocardiography. *Radiology*, 2009; 251: 683-690.

POINTS FORTS

- ➞ Le scanner multidétecteur est une alternative valide à l'ETO pour chercher un thrombus auriculaire.
- ➞ L'analyse des cavités cardiaques fait partie du plan de lecture de tout scanner thoracique avec ou sans synchronisation à l'ECG; le thrombus de l'auricule doit être particulièrement recherché dans les suites d'un AVC.
- ➞ En cas de doute diagnostique avec une possible stase sanguine, il est recommandé de conforter le diagnostic par un second passage au temps tardif.

3. BOUSSEL L, CAKMAK S, WINTERMARK M *et al.* Ischemic Stroke: etiologic work-up with multidetector CT of the heart and extra- and intracranial arteries. *Radiology*, 2011; 258: 206-212.

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

Données médico-économiques sur les associations fixes

De nouvelles données présentées récemment par Daïchi-Sankyo indiquent que, chez les patients hypertendus, le passage d'un traitement antihypertenseur composé de deux molécules prises séparément à une association contenant les deux mêmes molécules à doses fixes pourrait permettre de réaliser chaque année des économies globales de 1,8 million d'euros pour 10 000 patients atteints d'hypertension dans chacun des cinq pays de l'UE (l'Espagne, le Royaume-Uni, l'Italie, l'Allemagne et la France). Les économies seraient liées à une amélioration de l'adhésion au traitement et à une baisse du risque d'hospitalisation et des coûts médicaux associés.

Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) a récemment donné un avis favorable pour une extension d'indication de la triple association à doses fixes, Sevikar HCT (olmésartan médoxomil, amlodipine et hydrochlorothiazide), chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'association de l'olmésartan médoxomil et de l'amlodipine pris sous forme d'un composant double.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Daïchi-Sankyo



DISPONIBLE
ET REMBOURSÉ



BRILIQUE™
ticagrelor
Quand les preuves prennent vie

Syndrome coronaire aigu : à chaque étape, des gestes qui comptent.

En association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), dans la prévention des événements athéro-thrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]), incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) ou un pontage aorto-coronaire (PAC).

BRILIQUE® 90 mg, comprimés pelliculés. COMPOSITION* Ticagrelor : 90 mg. Excipients : q.s. pour un comprimé. **FORME PHARMACEUTIQUE*** Comprimé pelliculé. **DONNEES CLINIQUES, INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Brilique, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athéro-thrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]), incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) ou un pontage aorto-coronaire (PAC). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*** Voie Orale. Administration au cours ou en dehors des repas. Initiation par une dose de charge unique de 180 mg (deux comprimés de 90 mg) puis dose d'entretien de 90 mg deux fois par jour en association à de l'acide acétylsalicylique (AAS) à une dose d'entretien de 75 à 150 mg par jour (sauf contre-indication spécifique). Un traitement d'une durée allant jusqu'à 12 mois est recommandé, à moins qu'un arrêt de Brilique soit cliniquement indiqué. Chez les patients ayant un syndrome coronaire aigu (SCA), l'arrêt prématuré du traitement antiagrégant plaquettaire doit être évité. En cas d'oubli d'une dose, le patient ne prendra qu'un seul comprimé de Brilique de 90 mg, à l'heure de sa prise habituelle suivante. Les patients traités par le clopidogrel peuvent directement passer à Brilique si besoin. Le remplacement de prasugrel par Brilique n'a pas été étudié. **Populations particulières** Sujets âgés, insuffisants hépatiques et insuffisants rénaux. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé, en cas d'insuffisance hépatique légère et d'insuffisance rénale. Le traitement par Brilique est : - Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère - Non recommandé chez les patients en hémodialyse. **Population pédiatrique** La sécurité d'emploi et l'efficacité de Brilique chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies pour l'indication approuvée chez l'adulte. Aucune donnée n'est disponible. Coût de traitement journalier : 2,53 Euros. **CONTRE INDICATIONS** • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients • Saignement pathologique en cours • Antécédent d'hémorragie intracranienne (cf Effets indésirables) • Insuffisance hépatique modérée à sévère (cf rubriques Posologie et mode d'administration, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques) • L'administration concomitante de ticagrelor avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, clarithromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir) est contre-indiquée, en raison du fait qu'elle peut entraîner une augmentation substantielle de l'exposition au ticagrelor (cf rubriques Mises en garde spéciales et Interactions). **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI*** **Risque de saignement** L'utilisation de Brilique chez les patients ayant un risque hémorragique accru connu doit être évaluée au vu du rapport entre ces risques et les bénéfices en termes de prévention d'événements athéro-thrombotiques. Si le traitement est cliniquement indiqué, Brilique doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un risque accru de saignement (en raison, par exemple, d'un traumatisme récent, d'une intervention chirurgicale récente, de troubles de l'hémostase et de la coagulation, d'un saignement gastro-intestinal actuel ou récent) et chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement (par exemple, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), anticoagulants oraux et/ou fibrinolytiques) dans les 24h autour de l'administration de Brilique. **Chirurgie** Il doit être conseillé aux patients d'avertir leurs médecins et leurs dentistes qu'ils prennent Brilique avant de prévoir une intervention chirurgicale et avant de prendre tout nouveau médicament. Si un patient doit avoir une intervention chirurgicale planifiée et que l'effet antiplaquettaire n'est pas souhaité, Brilique doit être arrêté sept jours avant la chirurgie. **Patients présentant un risque d'événements bradycardiques** : En raison de l'expérience clinique limitée, la prudence s'impose quant à l'utilisation de Brilique chez les patients avec un risque accru de bradycardie. Durant la sous étude Holter de PLATO, un plus grand nombre de patients présentant des pauses ventriculaires ≥3 secondes avec le ticagrelor pendant la phase aiguë du syndrome coronaire aigu, particulièrement chez les patients insuffisants cardiaques chroniques. Il n'y a pas eu d'effets indésirables cliniques associés à ce trouble dans cette population de patients. **Dyspnée** Elle est généralement légère à modérée et disparaît souvent sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement. Les patients présentant un asthme/lune BPCO peuvent avoir une augmentation du risque absolu de présenter une dyspnée sous Brilique. Ticagrelor doit être utilisé avec précaution chez les patients avec un antécédent d'asthme et/ou de BPCO. Si un patient développe une dyspnée nouvelle, prolongée ou aggravée, une exploration complète est nécessaire et si le symptôme est mal toléré, le traitement par Brilique doit être interrompu. **Elevations de la créatinine** Le taux de créatinine peut augmenter pendant le traitement avec Brilique. La fonction rénale doit être évaluée après un mois puis régulièrement, avec une attention particulière pour les patients ≥ 75 ans, les patients avec une insuffisance rénale modérée/sévère et ceux recevant un traitement concomitant avec un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine. **Augmentation d'acide urique** La prudence s'impose lorsque le ticagrelor est administré aux patients ayant un antécédent d'hyperurémie ou de goutte. L'utilisation de ticagrelor chez les patients avec une néphropathie urémique est déconseillée. **Autres Associations contre-indiquées** : Avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (risque d'augmentation importante de l'exposition à Brilique) : kétoconazole, clarithromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir. **Associations non recommandées** : Avec une forte dose d'entretien d'AAS (> 300 mg) - Avec les inducteurs puissants du CYP3A4 (diminution possible de l'exposition et de l'efficacité de Brilique) : rifampicine, déaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital - Avec les substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite : cisapride, alcaloïdes de l'ergot de Seigle - Avec la simvastatine et la lovastatine à des doses ≥ 40 mg. **Associations à prendre en compte** : - Surveillance clinique et biologique avec la digoxine - Avec les inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine (P-gp) : vérapamil, quinidine, ciclosporine. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS*** **Effets d'autres médicaments sur Brilique** Médicaments métabolisés par le CYP3A4. **Inhibiteurs du CYP3A4** : Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (kétoconazole, clarithromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir) : administration concomitante avec Brilique contre-indiquée (risque d'augmentation importante de l'exposition à Brilique). • Inhibiteurs modérés du CYP3A4 (diltiazem, amprénavir, apripitant, érythromycine et fluconazole) peuvent être co-administrés avec Brilique. **Inducteurs du CYP3A4** L'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, déaméthasone, phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital) avec Brilique peut diminuer l'exposition et l'efficacité du ticagrelor. **Autres Si cliniquement indiqués, les médicaments altérant l'hémostase (héparine, énoxaparine, AAS ou desmopressine) ou les inhibiteurs puissants de la P-gp (vérapamil, quinidine, ciclosporine) doivent être administrés avec prudence en association avec le ticagrelor.** **Effets de Brilique sur d'autres médicaments** **Médicaments métabolisés par le CYP3A4** L'administration concomitante de Brilique avec des doses de simvastatine ou de lovastatine supérieures à 40 mg n'est pas recommandée. Un effet similaire sur les autres statines métabolisées par CYP3A4 ne peut pas être exclu. Une administration concomitante de Brilique et de substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite (par exemple cisapride ou des alcaloïdes de l'ergot de seigle) n'est pas recommandée. **Substrats de la P-glycoprotéine (P-gp)** Une surveillance clinique et/ou biologique appropriée est recommandée lors de l'administration concomitante de Brilique avec des médicaments substrats de la P-gp à marge thérapeutique étroite (digoxine, ciclosporine). **Autres traitements concomitants** Brilique doit être administré avec précaution en cas d'association : - Avec les médicaments connus pour induire une bradycardie - Avec les médicaments altérant l'hémostase : héparine, énoxaparine, AAS, desmopressine - Avec les SRS (paroxétine, sertraline, clitalopram) : augmentation du risque de saignement. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT*** Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par Brilique. Brilique n'est pas recommandé pendant la grossesse. La décision d'arrêter/continuer l'allaitement ou d'arrêter/continuer le traitement doit être prise en prenant en compte les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et les bénéfices du traitement pour la mère. **EFFETS INDESIRABLES*** Au cours de la surveillance lors des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) sont : dyspnée et épistaxis, hémorragie gastro-intestinale, saignement sous-cutané ou dermique, contusion, hémorragie au site de procédure. Les autres effets indésirables rapportés sont : - Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) : hémorragie intracranienne, étourdissement, céphalée, hémorragie oculaire, hémoptysie, hématurie, hémorragie d'un ulcère gastro-intestinal, hémorragie hémorroïdaire, gastrite, hémorragie orale, vomissement, diarrhée, douleur abdominale, nausée, dyspepsie, éruption cutanée, prurit, saignement des voies urinaires, saignement vaginal, hémorragie post procédurale. - Rare ($\leq 1/10000$ à $< 1/1000$) : hyperurcémie, confusion, paresthésie, hémorragie de l'oreille, vertige, hémorragie rétropléurale, constipation, hémarthrose, augmentation de la créatininémie, hémorragie au niveau d'une plaie, hémorragie d'origine traumatique. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous ticagrelor étaient la dyspnée, les contusions et les épistaxis, et ces événements sont survenus avec une fréquence plus élevée que dans le groupe traité par le clopidogrel. **Description d'effets indésirables sélectionnés.** **Saignements** Dans l'étude PLATO, la fréquence de saignement des saignements : majeurs/fatals/engageant le pronostic vital. • « Total Majeurs » n'était pas différent entre Brilique et le clopidogrel. Cependant, il est survenu plus de saignements majeurs et mineurs (définition PLATO) sous ticagrelor que sous clopidogrel. Il n'y a pas eu de sous-groupe identifié comme à risque de quelque forme de saignement que ce soit. **Saignements liés à un pontage aorto-coronaire** : Il n'y a pas de différence entre les deux groupes de traitement. **Saignements non liés à un pontage aorto-coronaire ou à une procédure** : Brilique et le clopidogrel ne sont pas différents en termes de saignements définis comme majeurs/fatals ou engageant le pronostic vital chez les malades non pontés, mais les saignements « total majeurs » étaient plus fréquents avec le ticagrelor. Lorsqu'on exclut tous les saignements en rapport avec une procédure, davantage de saignements et d'arrêts de traitement liés à ces saignements sont survenus sous Brilique que sous clopidogrel. **Saignements intracrâniens** : Il y a plus de saignements intracrâniens non reliés à une procédure dans le groupe ticagrelor que dans le groupe clopidogrel. Il n'y a pas eu de différence sur la mortalité des hémorragies fatales. **Dyspnée** La plupart des événements indésirables de type dyspnée étaient des épisodes uniques survenant peu de temps après le début du traitement. Le ticagrelor doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'asthme et/ou de BPCO en raison du risque de survenue de dyspnée non grave et grave. **SURDOSAGE*** **DONNEES PHARMACOLOGIQUES* PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES*** Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire autres que le ticagrelor. Code ATC : B01AC24. **PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES*** **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE*** **DONNEES PHARMACOLOGIQUES*** **DUREE DE CONSERVATION** 3 ans. **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION** Pas de conditions de conservation particulières. **PRESENTATION ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE-CLASSIFICATION EN MATIERE DE DELIVRANCE** Liste I Code CIP 34009 498 874 1 5 : 60 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Alu) (avec symboles lune/soleil) Prix 75,78 Euros. Collect-Remb. Sec.Soc à 65% Code CIP 34009 578 940 0 9 : 100x1 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée en dose unitaire (PVC/PVDC/Alu). Collect **TITULAIRE DE L'AMM** AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Suède **EXPLOITANT** : AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil-Malmaison Cedex **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EU/10/665/001-006** Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <http://www.ema.europa.eu/> **DATE DE REVISION** : [BRILIQUE 90mg/MLR/0512.1]

DBRIL 7193 - 2012/04

AstraZeneca