

réalités



Mensuel # 289 • Octobre 2012

CARDIOLOGIQUES

CONGRÈS

European Society of Cardiology

L'ESC : pour apprendre à se muscler le cerveau

Recommandations ESC sur l'insuffisance cardiaque

Recommandations ESC sur la prévention des maladies CV

Recommandations ESC sur la fibrillation atriale

Étude TRILOGY : qu'en retenir pour le praticien ?

Mesure de la pression centrale : y a-t-il un intérêt en pratique ?



www.realites-cardiologiques.com

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

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. Gourgon, 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. Gibelin, Pr T. Gillebert, Pr X. Gireerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau, Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Lung, 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. Pavié, 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. Foulit, Dr D. Himbert, Pr Ph. Hoang The Dan, Dr P. Jourdain, Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massoure, Dr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Dr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziand, Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter, Dr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli, 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 : 4^e trimestre 2012



Octobre 2012 #289

⇨ CONGRÈS

3 L'ESC, pour apprendre à se muscler le cerveau
F. Diévert

8 Recommandations de la Société européenne de cardiologie sur l'insuffisance cardiaque
F. Delahaye

13 Recommandations de la Société européenne de cardiologie sur la prévention des maladies cardiovasculaires
F. Delahaye

17 Recommandations de la Société européenne de cardiologie sur la fibrillation atriale
F. Delahaye

22 Etude TRILOGY : qu'en retenir pour le praticien ?
E. Ferrari

⇨ REVUES GÉNÉRALES

28 Mesure de la pression centrale : y a-t-il un intérêt en pratique ?
P.Y. Courand, P. Lantelme

⇨ SYMPOSIUM

32 Du post-infarctus à l'insuffisance cardiaque : rôle de l'aldostérone
M. Galinier

34 La double antiagrégation plaquettaire dans le STEMI : de la signification statistique à la pertinence clinique
F. Pontnau

36 Contrôler l'hypertension artérielle
F. Pontnau

37 L'ère des nouveaux traitements anticoagulants : réussites et challenges
F. Pontnau

⇨ JURIDIQUE

38 L'information du patient est obligatoire même en cas de geste indispensable. Sa seule absence constitue un préjudice
B.X. Caillaux

Un bulletin d'abonnement est en page 35.



L'ESC, pour apprendre à se muscler le cerveau

Editorial



→ F. DIEVART
Clinique Vilette, DUNKERQUE.

Il existe de nombreux jeux sur console – celui du Dr Kawashima a été le plus diffusé – ou sur des sites Internet et des quantités de livres qui ont pour objectif d'aider à se “muscler” le cerveau. Plusieurs livres comprennent ainsi dans leur titre l'expression “gymnastique cérébrale”.

Pour le cardiologue, il n'est pas besoin d'utiliser ces outils, il suffit d'aller à l'ESC pour entraîner son cerveau, ou plus précisément pour exercer sa réflexion. En effet, le nombre d'études et de recommandations qui y sont présentées est important et les pièges ou astuces que contiennent parfois ces présentations permettent d'exercer cette fameuse réflexion afin de se “muscler le cerveau” sans avoir recours à une console de jeu. Parfois aussi, avec un certain bonheur, des commentaires faits par des cerveaux bien musclés aident à comprendre les pièges dans lesquels on aurait pu tomber. Voyons cela à travers quelques exemples issus de présentations faites à l'ESC.

[CHA2DS2-VASc ou CHDS2V?

Premier exemple: pourquoi utiliser l'usine à gaz du CHA2DS2-VASc à l'issue de l'actualisation des recommandations pour la prise en charge de la fibrillation atriale (FA)?

Données du problème: dans l'actualisation des recommandations pour la prise en charge de la FA, il est indiqué qu'il faut utiliser le score de risque embolique CHA2DS2-VASc car il est plus précis que les autres scores de risque embolique et, notamment, il permet de mieux classer les patients à faible risque. Dans ces mêmes recommandations, il est aussi proposé que les anticoagulants soient utilisés dès que le score de risque embolique CHA2DS2-VASc est égal à 1, et il est également indiqué que l'aspirine n'a pas d'intérêt démontré qui pourrait justifier sa prescription dans la FA.

Dès lors que l'aspirine quitte la scène et que l'on connaît les éléments qui composent le score CHA2DS2-VASc, la prise de décision, en pratique clinique, devient simple. Elle est centrée sur deux questions: d'une part, anticoagulant ou pas? Et, d'autre part, évaluer certains critères uniquement chez les hommes de moins de 65 ans. C'est-à-dire que dans le CHA2DS2-VASc, les lettres A2, A et S peuvent disparaître car dès lors que le patient est une patiente (le S) et que l'âge

CONGRÈS European Society of Cardiology

est supérieur à 65 ans (les 2 A), inutile d'utiliser ce score, il faut proposer des anticoagulants.

En pratique clinique, il convient donc de se concentrer sur les hommes de moins de 65 ans afin de savoir s'ils ont un des critères faisant passer leur score de risque embolique de 0 à au moins 1. En clair, et uniquement chez ce type de patient, il convient de savoir s'il y a une insuffisance cardiaque et/ou une hypertension artérielle et/ou un diabète et/ou une maladie vasculaire et/ou un antécédent d'événement embolique. Le CHA2DS2-VASc devient alors CHDS2V et l'immense majorité des patients en FA n'ont pas besoin de bilan pour que le médecin décide de les traiter par des anticoagulants.

Question alors : est-ce parce que c'est plus facile à prononcer que les recommandations proposent d'utiliser le CHA2DS2-VASc chez tous plutôt que d'utiliser simplement le CHDS2V chez les hommes de moins de 65 ans ?

De l'assassinat considéré comme un des beaux-arts

Deuxième exemple, où quand des cerveaux musclés font disparaître l'illusion.

Le premier épisode a concerné l'étude DEFACCTO. Cette étude avait, d'après son présentateur, comme objectif de montrer qu'un raffinement technique dans la pratique du scanner coronaire, l'utilisation d'une FFR virtuelle (FFR : évaluation des différences de pression entre l'aval d'une sténose et l'aorte), permettait d'améliorer la précision du scanner pour la détection non invasive des sténoses coronaires significatives. A l'issue des 12 minutes de présentation, l'auditoire a vraiment eu l'impression qu'un progrès majeur venait d'être présenté.

L'illusion n'a cependant duré qu'un court instant car un esprit malicieux mais néanmoins juste et sévère a rapidement remis les pendules à l'heure. En effet, Jean-Pierre Bassand qui commentait l'étude DEFACCTO n'a pas manqué de faire remarquer à quel point il était inadmissible d'avoir escamoté une donnée majeure de ce travail : celle corrélant les résultats de la FFR virtuelle à ceux de la FFR invasive. Or cette comparaison, que Jean-Pierre Bassand avait à sa disposition, montre que le résultat de la FFR en scanner se trompe une fois sur deux quand il est comparé à la FFR invasive... Exit la FFR virtuelle et un vrai moment de spectacle. Merci Jean-Pierre Bassand.

Le deuxième épisode a été moins spectaculaire mais tout aussi intéressant. Il portait sur l'étude PROTECT. Cette étude est importante dans le contexte de la controverse de 2006 sur les risques thrombogènes des stents actifs puisqu'elle a enrôlé un nombre important de patients qui ont été suivis pendant 3 ans, afin d'évaluer si un modèle de stent actif est supérieur à un autre pour diminuer le risque de thrombose tardive de stent. Contre toute attente, la nouvelle génération de stent évaluée n'a pas été supérieure à l'ancienne génération pour réduire l'incidence de thrombose tardive de stent : les incidences respectives de ces événements, constituant le critère primaire de l'étude, ont été de 1,4 % avec le stent évalué et de 1,8 % avec le stent servant de comparateur.

Où le bât peut-il blesser dans cette étude ? Stephan Widecker (Berne, Suisse), dans un commentaire au cordeau duquel aucun mot et aucune diapositive ne doivent être retirés, l'a montré, mais presque discrètement. Il a "endormi" le présentateur et la salle en rappelant, et à juste titre, toutes les forces de l'étude PROTECT (nombre de patients, enrôlement rapide, suivi prolongé, évaluation d'un critère de

sécurité, bonne représentativité des patients...) sans oublier de faire remarquer que, dans cette étude, il y a eu 4 % de perdus de vue. Pour beaucoup, 4 % de perdus de vue peuvent paraître une quantité négligeable, accessoire, usuelle, banale, un chiffre en creux dans un tableau qui précise que le suivi a concerné 96 % des patients... Mais comme l'a fait remarquer Stephan Widecker, cela pose un réel problème dans une étude où l'incidence des événements du critère primaire dans les groupes comparés est de moins de la moitié du taux de perdus de vue. En effet, si l'incidence du critère primaire est de 1,8 % est que 4 % des patients sont perdus de vue, et que parmi ces patients sont survenus dans un groupe plus que dans l'autre plus d'événements de ce critère, le résultat peut être radicalement différent de celui enregistré, et être très significatif en faveur d'un stent... ou de l'autre. Et boum, encore une étude riche d'enseignements dont le résultat ne peut être retenu comme valide.

Une ALTITUDE qui ne manque pas d'air

Encore un exemple, qui autour d'une seule phrase perçue lors de la présentation, fait basculer le médecin, tout au moins du fait des résultats présentés, dans l'incrédulité.

Les résultats de l'étude ALTITUDE étaient annoncés. Cet essai avait comme objectif d'évaluer si un traitement par de l'aliskiren (un inhibiteur direct de la rénine), comparativement au placebo, peut diminuer la survenue d'événements fatals ou non, rénaux et cardiovasculaires, chez des diabétiques de type 2 ayant une néphropathie et recevant tous déjà un traitement optimal par un bloqueur du SRA (IEC ou ARA 2) et un traitement validé de prévention cardiovasculaire.

Cette étude avait été arrêtée avant son terme pour deux raisons: d'une part pour futilité, c'est-à-dire qu'il avait été jugé qu'il ne serait pas possible de démontrer la supériorité du traitement évalué par rapport au placebo, et d'autre part pour une augmentation des événements rénaux et des AVC non fatals chez les patients ayant reçu le traitement évalué, comparativement à ceux ayant reçu le placebo.

Les résultats précis et définitifs de cette étude étaient donc attendus. Or qu'a-t-on constaté? Que les différences dans les événements rénaux et cérébrovasculaires qui avaient été jugées significatives à l'arrêt prématuré de l'étude ne sont plus significatives quelques mois plus tard, c'est-à-dire après analyse de l'ensemble des dossiers. Là, il n'y a rien à dire, c'est logique, quelques cas certifiés en plus ou en moins, dans un groupe ou dans l'autre, peuvent modifier la significativité d'un résultat. Mais cette nouvelle conclusion de l'étude n'a aucune valeur, puisque, le jour même où était faite la présentation des résultats, son auteur indiquait (presque subrepticement) que ces résultats n'étaient que transitoires puisqu'il y avait encore 3 % de données manquantes, ce qui peut encore modifier la significativité d'un ou de plusieurs résultats.

Dès lors, pour quelle raison présenter des résultats incomplets, qui pourront potentiellement encore être modifiés? Plus encore, pourquoi, à partir de résultats non définitifs et pour le moment non significatifs, présenter des analyses en sous-groupes comme cela a été fait?

FAME : fameuse...

Pour finir, un exercice de sagacité et d'analyse des données.

L'étude FAME 2 a eu comme objectif

d'évaluer si la pratique d'une FFR (par étude intracoronaire des différences de pression entre l'aval d'une sténose et l'aorte) peut rendre cliniquement bénéfique et pertinente l'angioplastie coronaire dans l'angor stable. Elle a pour cela inclus des patients ayant un angor stable et des lésions coronaires et qui, tous, ont eu une FFR. Ceux dont le résultat de la FFR était supérieur à 0,80 ont été inclus dans un registre, ceux dont le résultat était inférieur ou égal à 0,80 (définissant une sténose hémodynamiquement significative) ont été randomisés pour avoir soit une dilatation coronaire, soit un traitement médical exclusif qualifié d'optimal. Le critère de jugement principal a été l'incidence des décès, des infarctus du myocarde et des revascularisations en urgence.

L'étude a été arrêtée avant son terme lorsque 1220 patients eurent été inclus (166 dans le registre, 447 dans le groupe angioplastie et 441 dans le groupe traitement médical) et avec un suivi moyen de 7 mois, du fait d'une réduction significative de l'incidence des événements du critère primaire dans le groupe avec angioplastie (RR: 0,32; IC 95 % : 0,19-0,53; $p < 0,001$). Cet effet était essentiellement dû à une réduction significative des revascularisations en urgence (7 vs 49 patients; RR: 0,13; IC 95 % : 0,06-0,30), sans différence dans l'incidence des IDM et des décès entre les groupes.

Dès lors, que de commentaires élogieux n'a-t-on entendus sur cette étude! Ça y est, on a compris ou plutôt confirmé la raison du résultat inattendu de l'étude COURAGE parue en 2008. L'étude COURAGE n'avait pas montré que, comparativement au traitement médical, l'angioplastie coronaire améliorerait le pronostic de patients ayant une maladie coronaire stable, et notamment il n'y avait pas eu de diminution du risque d'infarctus du myocarde. L'étude FAME 2

confirmerait l'hypothèse alors émise que le résultat de l'étude COURAGE venait du fait que, dans cette étude, les patients revascularisés n'avaient pas d'ischémie.

L'étude FAME 2 allait donc "remettre les pendules à l'heure": dès lors qu'une FFR est réalisée et que celle-ci montre le caractère hémodynamiquement significatif d'une sténose coronaire, le pronostic sera amélioré par une angioplastie coronaire. La FFR permet de valider l'utilité de l'angioplastie coronaire, elle est donc nécessaire et doit être remboursée. Surtout, oui, l'angioplastie coronaire est bénéfique dans la prise en charge de l'angor stable... Mais quand on fait remarquer qu'il n'y a pas eu de diminution des décès et des infarctus du myocarde, la réponse est unanime: c'est parce que l'étude FAME 2 a été arrêtée avant son terme; si elle avait été poursuivie, nul doute qu'une telle diminution aurait été démontrée.

Woody Allen, dans sa grande sagesse, a dit un jour que "*La question ne sera pas posée puisque nous avons la réponse*" et les contempteurs de l'étude COURAGE ont certainement pu se demander pourquoi cette étude avait été conduite, puisqu'on avait déjà la réponse à la question qu'elle posait: il ne faut traiter que les sténoses significatives, celles qui sont à l'origine d'une ischémie... En traitant des lésions non ischémiantes, aucun bénéfice de l'angioplastie ne pouvait être montré comparativement au traitement médical. COURAGE n'avait donc servi à presque rien: "*La question n'avait pas lieu d'être posée puisque nous avons la réponse*".

...ou fumeuse? Retour de FAME

L'étude FAME 2 démontre-t-elle que l'angioplastie guidée par FFR amé-

CONGRÈS European Society of Cardiology

liore le pronostic de la maladie coronaire stable? La réponse est non, puisqu'il n'y a pas eu d'effet sur les décès et les infarctus du myocarde. Donc, les résultats de l'étude FAME 2 ne sont pas différents de ceux de l'étude COURAGE en ce qui concerne ces deux critères majeurs. De plus, dans COURAGE, le seul critère différent entre les groupes traités médicalement et par angioplastie a été... l'incidence des revascularisations (plus faible de 40 % dans le groupe traité initialement par angioplastie) et, là encore, l'étude FAME 2 n'est pas différente de COURAGE.

La question posée est donc: qu'apporte la FFR à la décision de revasculariser? Ces éléments sont-ils une analyse à charge contre la FFR? Analyser FAME 2 sous cet angle, n'est-ce pas produire une analyse uniquement à charge contre la FFR? En effet, l'étude FAME 2 peut paraître valider l'utilité de la FFR car:

- le pronostic des patients dont la FFR est inférieure à 0,80 et traités par angioplastie est similaire à celui des patients non traités par angioplastie parce que leur FFR est supérieure à 0,80 et ce pronostic est différent de celui des patients non traités par angioplastie et ayant une FFR inférieure à 0,80 (en clair, traiter par angioplastie coronaire un patient ayant une FFR inférieure à 0,80 revient à lui permettre d'avoir un pronostic équivalent à celui d'un patient ayant une FFR supérieure à 0,80);
- le bénéfice observé dans FAME a été précoce et ample.

Ce raisonnement tient-il après analyse des caractéristiques des patients inclus dans l'étude et du protocole statistique utilisé? L'analyse des caractéristiques des patients inclus dans l'étude randomisée (les patients dont le résultat de la FFR était inférieur ou égal à 0,80) et concernant les niveaux d'angor montre que, sur 887 patients inclus, il y a eu 145

patients qui avaient un angor de classe CCS 3 et 62 qui avaient un angor de classe CCS 4. Il y a donc eu 207 patients en classe CCS 3 ou 4, soit 23 % des patients inclus ayant un angor entraînant une limitation marquée de l'activité physique ordinaire, comme marcher 100 à 200 mètres en terrain plat, monter un étage dans des conditions normales et à un rythme normal (définition de la classe CCS 3) ou ayant une impossibilité d'effectuer toute activité physique sans ressentir de gêne, l'angor pouvant être présent au repos (définition de la classe CCS 4). Or ces patients vont être inclus dans une étude conduite en ouvert où la moitié va être traitée par angioplastie et l'autre non. Dès lors, peut-il être surprenant que dans les 7 mois qui suivent l'inclusion, des patients n'ayant pas eu de dilatation et qui sont en classe CCS3 ou CCS 4 à l'inclusion aient une dilatation coronaire? Et ce d'autant que, comme le précise l'éditorial accompagnant la publication de l'étude FAME 2 dans le *New England Journal of Medicine*, la moitié des revascularisations ont été pratiquées sans modification objective de l'électrocardiogramme et/ou élévation des enzymes myocardiques. Avait-on besoin d'une FFR pour prévoir le résultat de l'étude randomisée?

Par ailleurs, le protocole statistique ne prévoyait qu'une comparaison des patients inclus dans l'étude randomisée mais pas une comparaison définie statistiquement des patients de l'étude randomisée et du registre (les patients dont le résultat de la FFR était supérieur à 0,80). Or les patients du registre sont en faible nombre, et surtout leur caractéristiques sont très particulières, rendant compte des limites de la FFR par rapport à un mode de prise en charge reposant sur l'évaluation angiographique des sténoses. En effet, quand on compare

les patients inclus dans le registre à ceux des patients inclus dans l'étude randomisée, on s'aperçoit qu'aucun de ceux du registre n'avait de sténose coronaire supérieure à 90 % (n = 0) alors qu'il y avait 181 lésions supérieures à 90 % chez les 888 patients inclus dans l'étude randomisée et que chez les patients du registre 15 % des lésions coronaires étaient comprises entre 70 et 90 %, et que ce taux était de 42 % chez les patients inclus dans l'étude randomisée. Dès lors, comparer les patients du registre à ceux de l'étude randomisée revient à comparer une population de 166 patients dans laquelle le taux de lésions supérieures à 70 % est de 15 % (avec 0 % de lésions supérieures à 90 %) et qui ont un angor, à 888 patients dont le taux de lésions coronaires supérieures à 70 % est de plus de 50 % (dont 10 % de lésions supérieures à 90 %) et qui ont un angor, et dont la moitié va avoir une dilatation dont on sait qu'elle diminue les symptômes, et l'autre moitié n'aura pas de dilatation et restera donc symptomatique, en faisant des candidats idéaux pour une revascularisation différée.

Deux questions émergent alors: fallait-il une FFR pour discriminer ces deux populations? L'étude avait-elle une puissance suffisante pour comparer un groupe de 166 patients ayant seulement 38 lésions coronaires comprises entre 70 et 90 % et dans lequel l'incidence des événements est aléatoire à un groupe de 888 patients ayant 714 lésions coronaires comprises entre 70 et 90 % et 181 lésions coronaires supérieures à 90 %? En d'autres termes, la pratique de la FFR apporte-t-elle quelque chose lorsqu'il s'agit de décider de constituer un groupe de patients qui n'a pas, dans sa grande majorité, de sténose supérieure à 70 % pour les inclure dans un registre et de constituer un groupe de patients ayant dans plus de 50 % des cas une sténose supérieure à 70 %

afin de les randomiser pour effectuer ou non une angioplastie ?

Quelle est la valeur ajoutée de la FFR par rapport à une décision reposant sur la clinique et la sévérité des lésions ? Ainsi, au-delà de l'enthousiasme et d'une présentation de 12 minutes, l'analyse de l'étude FAME 2 montre en fait :

– que ses résultats ne sont pas sensiblement différents de ceux de l'étude COURAGE. Cela semble donc limiter l'utilité de la FFR puisque dans l'étude COURAGE on a pu démontrer la même chose que dans l'étude FAME 2, mais sans recourir à la FFR ;

– qu'il peut paraître "surprenant" pour évaluer l'apport de la FFR de randomiser des patients ayant un angor de classe CCS3 et CCS4 et des sténoses coronaires significatives dans un groupe ne devant pas avoir de revascularisation sachant que la probabilité qu'un tel geste soit effectué dans les mois qui suivent est importante : qu'apporte la FFR dans ce contexte ?

L'ESC : les avantages et limites d'un congrès

A l'ESC, comme dans tout congrès, des résultats qui pourraient être importants sont rapportés en quelques minutes et quelques diapositives et, par la force des choses, ils ne peuvent être présentés que de façon incomplète, voire parfois tronquée (cf. l'étude DEFACTO). Ils sont parfois repris tels quels, dans l'immédiateté, ou par intérêt ou encore par ignorance.

La pratique développée à l'ESC de faire suivre un résultat de présentation par un commentaire est utile, afin d'éclairer le public sur les atouts et limites d'une étude, dès lors que le commentateur est avisé et n'hésite pas à rapporter clairement les limites de l'étude.

La publication simultanée de ces résultats dans une revue à comité de lecture est aussi un atout, permettant d'analyser les données manquantes, parfois éclairantes sur la valeur réelle d'un résultat.

Au-delà de la pression médiatique immédiate entourant un congrès, une réflexion à distance reste nécessaire, afin d'évaluer la pertinence des données présentées et afin de juger si elles doivent influencer sur notre pratique. Or, comme on peut le constater à travers les exemples précédents, l'écoute précise des présentations et l'accès aux données les plus complètes possible est nécessaire afin de continuer à se "muscler" le cerveau pour résister aux forces qui veulent nous attirer où il ne faudrait pas aller.

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

Livre

Le champ d'action de l'éducation thérapeutique du patient (ETP), c'est la maladie chronique qui, contrairement à la crise aiguë, va évoluer sans jamais disparaître, aggravée par des comportements que la médecine condamnait jusqu'à maintenant sans pouvoir véritablement agir sur eux.

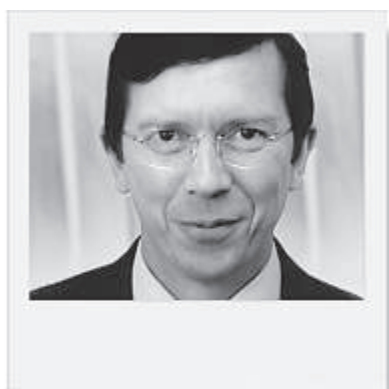
Que faut-il donc pour rendre plus efficace un traitement ? D'abord une équipe éducative, mais surtout l'accord d'un patient à qui on va proposer un programme d'éducation personnalisé en vue d'acquies progressivement de réelles compétences sur sa maladie. Le changement radical que va introduire l'ETP, c'est de remettre le patient au centre du système de santé en modifiant son rapport avec le médecin et en faisant renaître le savoir qu'il a de lui-même et de sa maladie, ce "savoir-patient" qui doit être pris en compte dans une nouvelle relation thérapeutique.

Fruit de l'expérience acquise par de nombreuses équipes en cardiologie au cours des années 2010-2011 et parrainé par la Fédération Française de Cardiologie (FFC) et par la Société Française de Cardiologie (SFC), ce livre, placé sous la direction éditoriale de B. Pavy et préfacé par D. Thomas, permettra à chacun de comprendre comment se structure et s'évalue un programme d'éducation thérapeutique, et il pourra servir de guide à tous les intervenants dans ce nouveau processus éducatif.



Recommandations de la Société européenne de cardiologie sur l'insuffisance cardiaque

RÉSUMÉ : Ces recommandations ont été présentées durant le récent congrès du groupe "insuffisance cardiaque" de la Société européenne de cardiologie et sont disponibles sur le site de l'ESC (*European guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J, 2012 ; www.escardio.org*). Voici, très résumées, les principales nouveautés.



→ F. DELAHAYE
Hôpital Louis Pradel, BRON.

Nouveautés sur le plan diagnostique depuis les recommandations de 2008

• Mid regional-proANP

Comme le BNP et le NT-proBNP, son dosage doit être envisagé pour exclure d'autres causes de dyspnée, ou pour avoir des informations pronostiques (IIa, C, *tableau I*).

• Imagerie par résonance magnétique

Elle est recommandée pour évaluer la structure et la fonction cardiaques, mesurer la FEVG, et étudier le tissu

cardiaque, particulièrement en cas d'échocardiographie non concluante (I, C).

• Tests génétiques

Ils sont recommandés chez les patients avec cardiomyopathie dilatée et bloc atrioventriculaire ou antécédent familial de mort subite prématurée inattendue, parce que l'implantation d'un défibrillateur peut être indiquée.

L'algorithme diagnostique en cas de suspicion d'insuffisance cardiaque se fait selon deux approches: l'échocardiographie première (en bleu) ou les

Classes de recommandations et niveaux de preuve

Classe de recommandations

I: Preuves et/ou consensus qu'un examen ou un traitement est utile/bénéfique.

IIa: Poids des preuves/opinions en faveur de l'utilité/l'efficacité d'un examen ou d'un traitement.

Niveau de preuve

A: Données provenant de plusieurs essais cliniques randomisés ou de méta-analyses.

B: Données provenant d'un seul essai clinique randomisé ou d'études non randomisées de grande taille.

C: Consensus d'expert et/ou petites études, études rétrospectives, registres.

TABLEAU I.

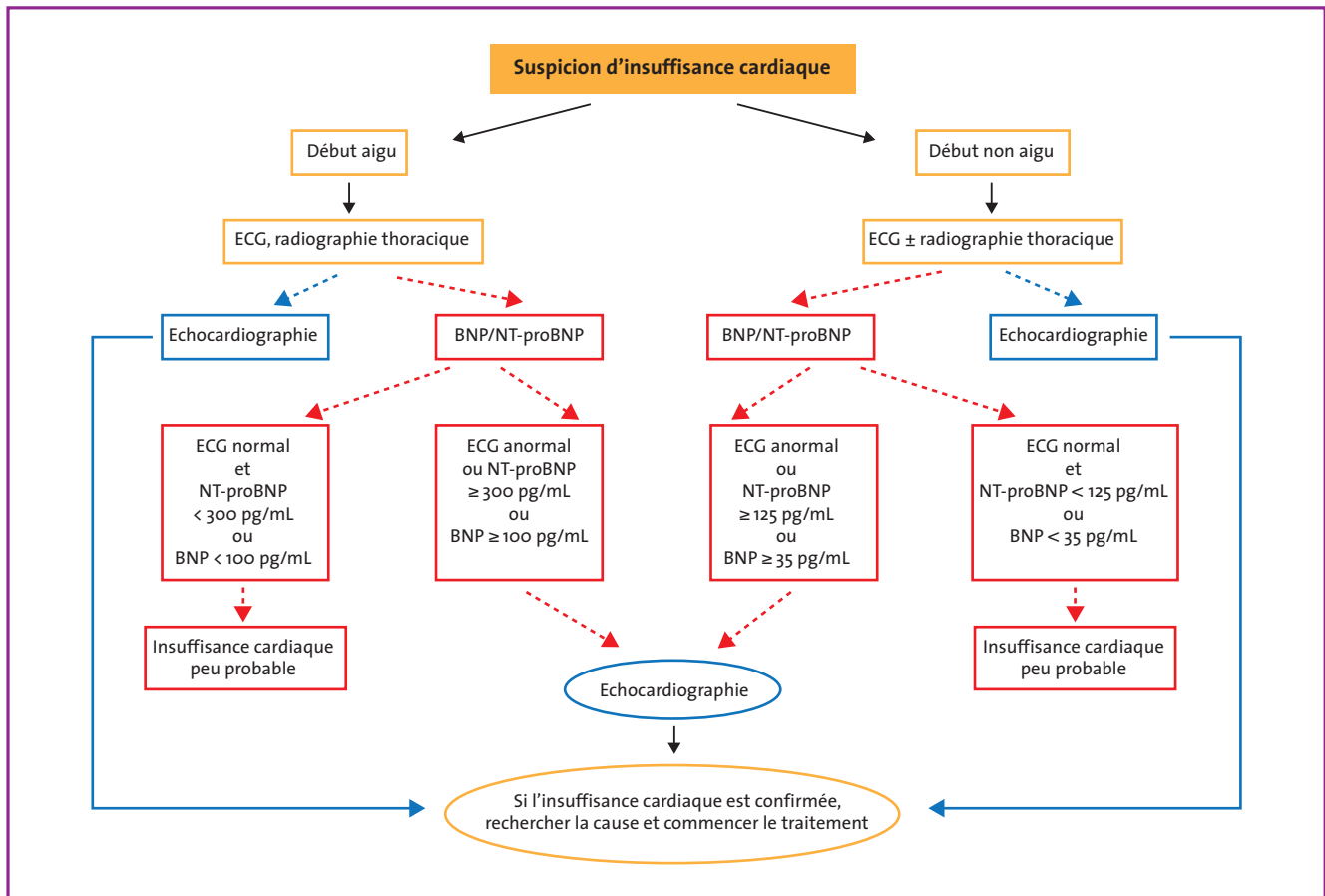


FIG. 1: Algorithme diagnostique en cas de suspicion d'insuffisance cardiaque.

peptides natriurétiques premiers (en rouge) (fig. 1).

Principales nouveautés thérapeutiques (fig. 2)

- **Indications étendues pour les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes:** dès la classe II de la NYHA, chez les patients restant symptomatiques malgré un traitement associant bêtabloquant, IEC et diurétique.

- **Indication nouvelle pour l'inhibiteur du nœud sinusal ivabradine:** dès la classe II de la NYHA, chez les patients dont la FEVG est $\leq 35\%$, restant symptomatiques malgré un

traitement associant bêtabloquant, IEC et diurétique, en rythme sinusal, si la fréquence cardiaque est ≥ 70 battements par minute (75 dans l'AMM).

- **Indications étendues pour la synchronisation cardiaque:**

>>> **Chez les patients en classe III ou IV ambulatoire, en rythme sinusal,** avec une FEVG $\leq 35\%$ de façon persistante malgré un traitement pharmacologique optimal, quand l'espérance de vie est supérieure à un an en bon état fonctionnel:

- morphologie de QRS de type BBG: la resynchronisation, avec ou sans défibrillateur, est recommandée lorsque la durée de QRS est ≥ 120 ms (I, A);

- morphologie de QRS pas de type BBG: la resynchronisation, avec ou sans défibrillateur, doit être envisagée lorsque la durée de QRS est ≥ 150 ms (IIa, A).

>>> **Chez les patients en classe II, en rythme sinusal,** avec une FEVG $\leq 30\%$ de façon persistante malgré un traitement pharmacologique optimal, quand l'espérance de vie est supérieure à un an en bon état fonctionnel:

- morphologie de QRS de type BBG: la resynchronisation, de préférence avec défibrillateur, est recommandée lorsque la durée de QRS est ≥ 130 ms (I, A);
- morphologie de QRS pas de type BBG: la resynchronisation, de pré-

CONGRÈS European Society of Cardiology

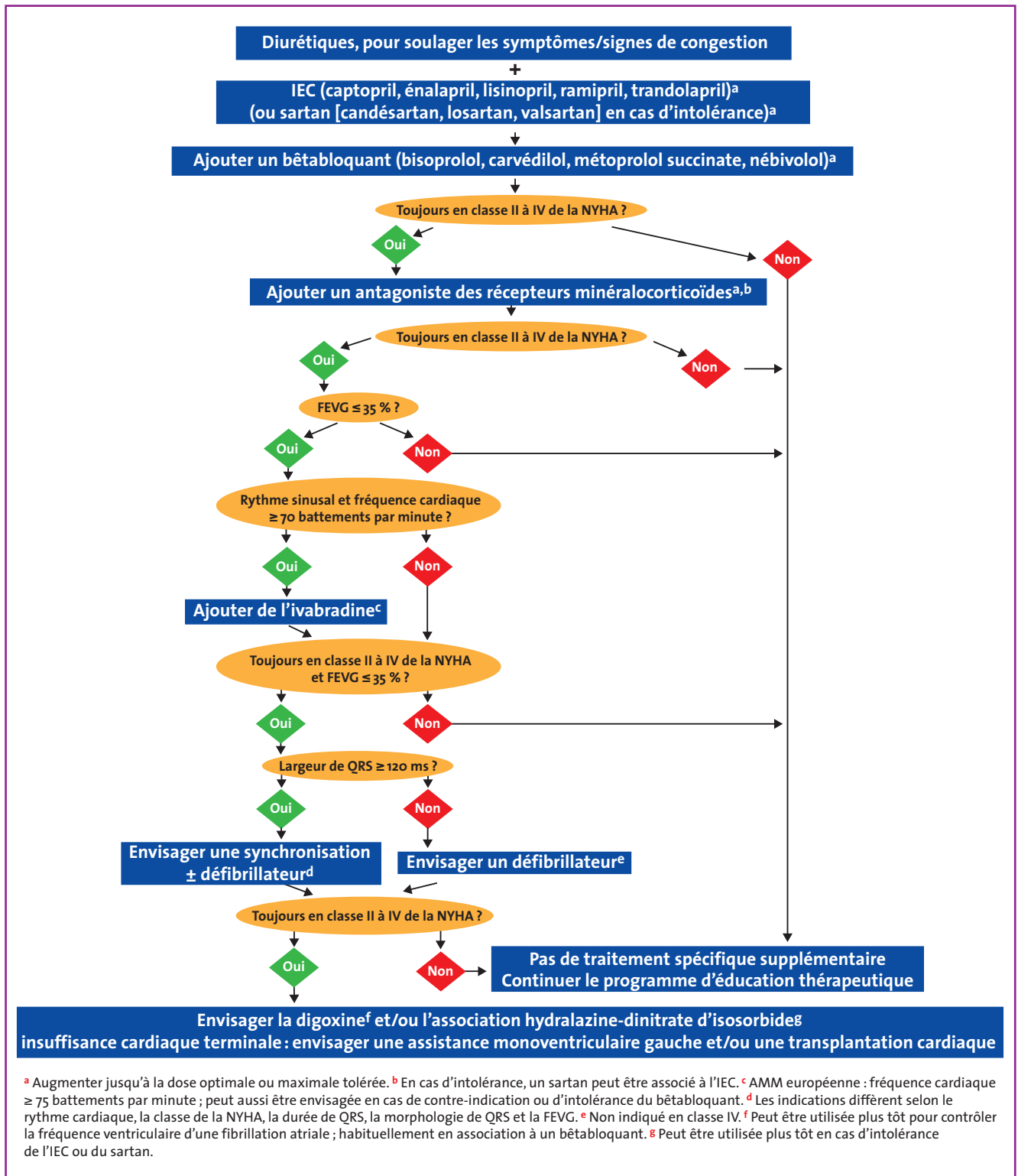


FIG. 2: Options thérapeutiques dans l'insuffisance cardiaque systolique symptomatique (classes II à IV de la NYHA).

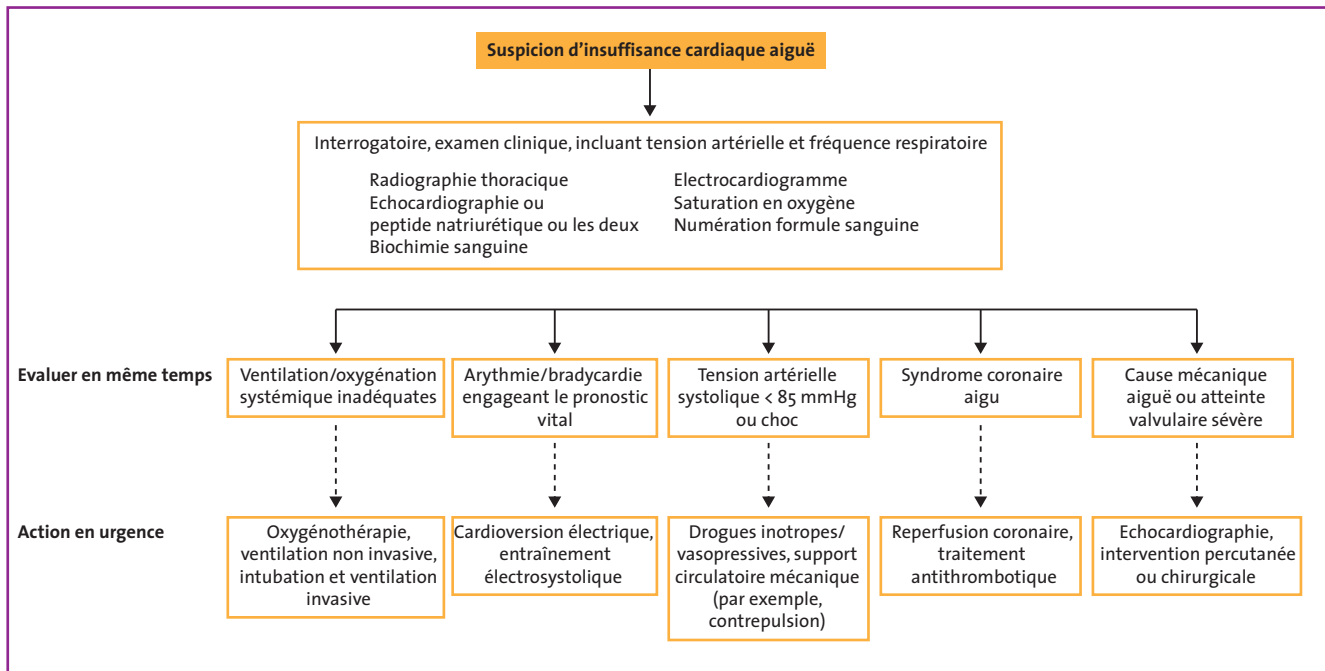


FIG. 3 : Evaluation initiale en cas de suspicion d'une insuffisance cardiaque aiguë.

férence avec défibrillateur, doit être envisagée lorsque la durée de QRS est ≥ 150 ms (IIa, A).

>>> Chez les patients en classe III ou IV ambulatoire, en fibrillation atriale permanente, avec une FEVG $\leq 35\%$ de façon persistante malgré un traitement pharmacologique optimal, lorsque la durée de QRS est ≥ 120 ms, quand l'espérance de vie est supérieure à un an en bon état fonctionnel: la resynchronisation, avec ou sans défibrillateur, peut être envisagée si le patient doit avoir un stimulateur du fait d'une fréquence cardiaque intrinsèquement lente, s'il est stimulo-dépendant après une ablation du nœud atrioventriculaire, ou si la fréquence ventriculaire est ≤ 60 battements par minute au repos et ≤ 90 bpm à l'effort (IIb, C).

>>> Chez les patients qui ont une indication de simulateur conventionnel, quand l'espérance de vie est supérieure à un an en bon état

fonctionnel: la synchronisation doit être envisagée chez les patients en classe III ou IV, avec une FEVG $\leq 35\%$, quelle que soit la durée de QRS (IIa, C); elle peut être envisagée chez les patients en classe II, avec une FEVG $\leq 35\%$, quelle que soit la durée de QRS (IIb, C).

● **Informations nouvelles sur le rôle de la revascularisation coronaire dans l'insuffisance cardiaque systolique**

Le pontage coronaire est recommandé chez les patients avec angine de poitrine et sténose significative du tronc commun de la coronaire gauche (I, C) ou atteinte bi- ou tritronculaire incluant l'artère interventriculaire antérieure (I, B), quand l'espérance de vie est supérieure à un an en bon état fonctionnel.

● **Reconnaissance de l'utilisation de plus en plus importante de l'assistance ventriculaire**

>>> Pont à la transplantation

Une assistance monoventriculaire gauche ou biventriculaire est recommandée chez des patients sélectionnés (note d) avec une insuffisance cardiaque terminale malgré un traitement pharmacologique et électrique optimal et ayant une indication de transplantation cardiaque (I, B).

>>> Assistance ventriculaire définitive

Une assistance monoventriculaire gauche doit être envisagée chez des patients très sélectionnés (note d) avec une insuffisance cardiaque terminale malgré un traitement pharmacologique et électrique optimal et n'ayant pas d'indication de transplantation cardiaque (IIa, B), quand l'espérance de vie est supérieure à un an en bon état fonctionnel.

● **Reconnaissance de l'émergence des interventions valvulaires percutanées**

CONGRÈS European Society of Cardiology

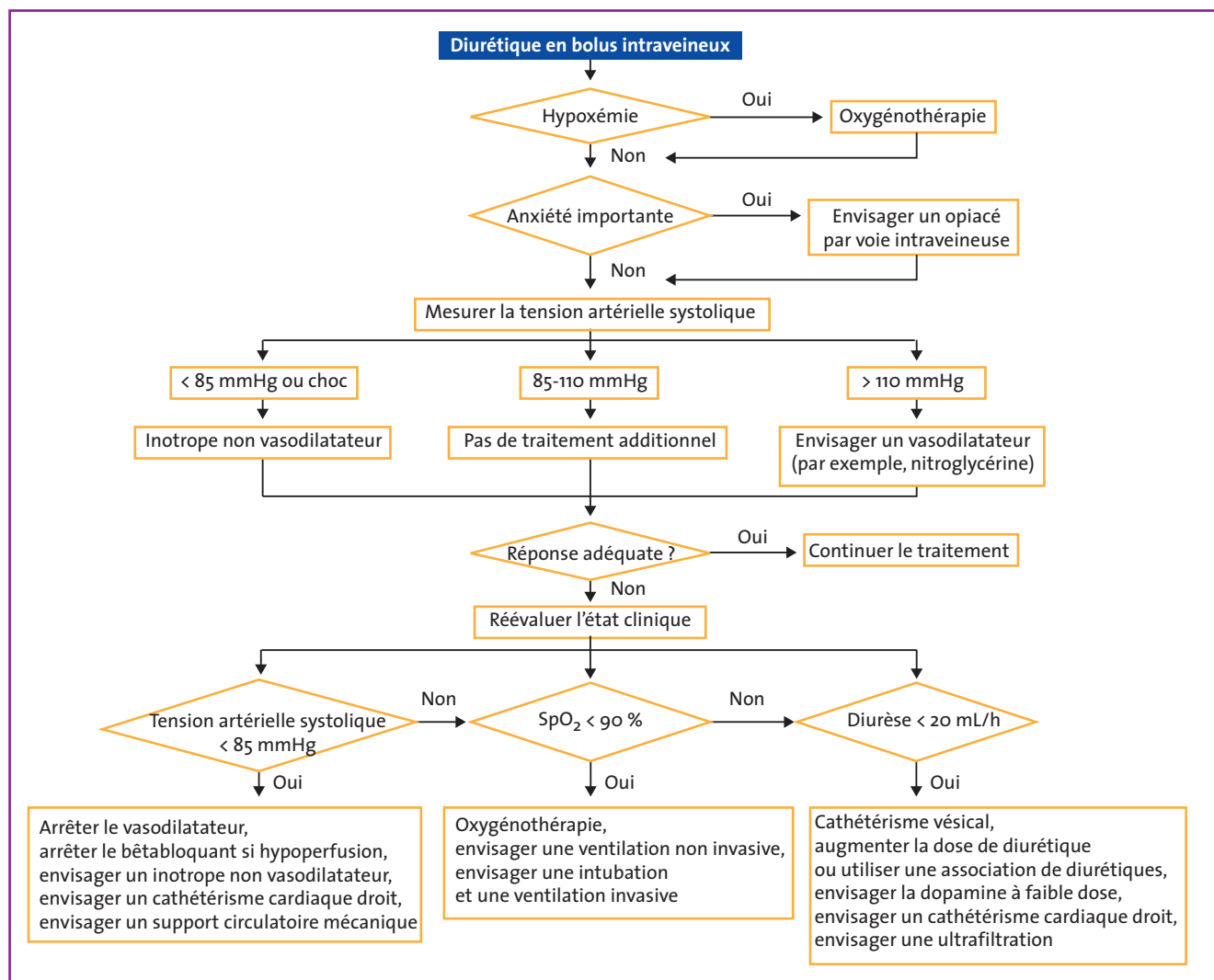


FIG. 4 : Prise en charge d'un œdème ou d'une congestion pulmonaire.

Indications d'implantation d'un défibrillateur chez les patients avec IC

● En prévention secondaire

L'implantation est recommandée chez les patients ayant une arythmie ventriculaire responsable d'une instabilité hémodynamique, quand l'espérance de vie est supérieure à 1 an en bon état fonctionnel.

● En prévention primaire

L'implantation est recommandée chez les patients avec une insuffisance cardiaque symptomatique (classe II ou III de la NYHA) et une FEVG ≤ 35 % malgré ≥ 3 mois de traitement pharmacologique optimal, quand l'espérance de vie est supérieure à 1 an en bon état fonctionnel.

Evaluation initiale en cas de suspicion d'une IC aiguë

Les données sont présentées dans la figure 3.

Algorithme de prise en charge d'un œdème/ congestion pulmonaire (fig. 4)

A la fin de du texte, il y a une liste des points pour lesquels nous n'avons pas de preuves. Notamment, reste incertain l'intérêt:

- de la surveillance à distance, avec ou sans appareillage implanté;
- de la surveillance répétée par les peptides natriurétiques;
- de la restriction sodée, qui n'est plus recommandée.

Recommandations de la Société européenne de cardiologie sur la prévention des maladies cardiovasculaires

RÉSUMÉ: Ces recommandations ont été présentées durant le récent congrès du groupe Réadaptation et prévention cardiovasculaire de l'ESC et sont disponibles sur le site de l'ESC (*European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice [version 2012]. Eur Heart J, 2012; www.escardio.org*). Le texte est dense, long (77 pages) et très référencé (568 références). En voici, très résumés, les points principaux.

→ F. DELAHAYE
Hôpital Louis Pradel, BRON.

Qu'est-ce que la prévention des maladies cardiovasculaires ?

“Un ensemble coordonné d'actions, au niveau de la population et de l'individu, ayant pour but l'élimination ou la minimisation de la fréquence et de la morbidité des maladies cardiovasculaires. Les bases de la prévention ont leurs racines dans l'épidémiologie cardiovasculaire et la médecine basée sur les preuves” (*A Dictionary of Epidemiology*. 4 th ed New York : Oxford University Press ; 2001).

Pourquoi la prévention des maladies cardiovasculaires est-elle nécessaire ?

Les maladies cardiovasculaires liées à l'athérosclérose, notamment la maladie coronaire, restent la première cause de décès prématuré dans le monde. Elles attei-

gnent à la fois les hommes et les femmes. Parmi les décès survenant avant l'âge de 75 ans en Europe, 42 % sont dus aux maladies cardiovasculaires athéroscléreuses chez les femmes et 38 % chez les hommes. Dans l'étude INTERHEART, qui comparait 15 000 personnes ayant eu un infarctus du myocarde et 15 000 contrôles, neuf facteurs de risque modifiables représentaient 90 % du risque attribuable chez les hommes et 94 % chez les femmes. Ces facteurs (et “antifacteurs”) de risque sont les dyslipidémies, le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité abdominale, les facteurs psychosociaux, la consommation de fruits et légumes, la consommation d'alcool, et l'activité physique.

Dans une étude publiée en 2010, chez 19 000 patients ayant eu une angioplastie lors d'un infarctus du myocarde, dans 41 pays, le risque d'avoir un nouvel infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou de décéder dans les six mois était 3,8 fois plus important chez les patients continuant de fumer, ne modifiant pas leur alimentation et n'ayant pas d'activité physique par rap-

port aux patients qui n'ont jamais fumé et qui ont modifié leur alimentation et augmenté leur activité physique. L'adhésion au traitement médicamenteux était la même dans les deux groupes.

La prévention est efficace : plus de 50 % de la réduction de la mortalité par maladie coronaire est liée à des modifications des facteurs de risque cardiovasculaire, et 40 % au traitement.

Pour qui la prévention cardiovasculaire est-elle nécessaire ?

L'estimation du risque global selon le niveau de plusieurs facteurs de risque (par exemple, avec SCORE; **fig. 1**) est recommandée chez les adultes asymptomatiques sans maladie cardiovasculaire patente (I, C).

Les individus à haut risque peuvent être détectés sur la base d'une maladie cardiovasculaire patente, d'un diabète de type 2 ou de type 1 avec atteinte des organes cibles, d'une maladie rénale modérée ou

CONGRÈS European Society of Cardiology

Classes de recommandations et niveaux de preuve

Classes de recommandations

I: Preuves et/ou consensus qu'un examen ou un traitement est utile/bénéfique

Ia: Poids des preuves/opinions en faveur de l'utilité/l'efficacité d'un examen ou d'un traitement

Niveaux de preuve

A: Données provenant de plusieurs essais cliniques randomisés ou de méta-analyses

B: Données provenant d'un seul essai clinique randomisé ou d'études non randomisées de grande taille

C: Consensus d'expert et/ou petites études, études rétrospectives, registres

>>> Un diabète sucré, de type 1 ou 2, sans autre facteur de risque cardiovasculaire ni atteinte d'un organe cible.

>>> Une maladie rénale modérée (taux de filtration glomérulaire entre 30 et 60 mL/min/1,73 m²).

>>> Un risque SCORE entre 5 % et 10 %.

● **Sont à risque modéré les individus dont le risque SCORE est entre 1 % et 5 %.**

● **Sont à risque faible les individus dont le risque SCORE est < 1%.**

sévère, du niveau très élevé d'un facteur de risque ou d'un risque SCORE élevé (I, C).

● **Sont à très haut risque les individus qui ont une des caractéristiques suivantes :**

>>> Une maladie cardiovasculaire documentée par un examen non invasif ou invasif (coronarographie, imagerie nucléaire, échocardiographie de stress, échographie-Doppler des artères carotides), un antécédent d'infarctus du myocarde, de syndrome coronaire aigu, de revascularisation coronaire ou artérielle autre, d'accident vasculaire cérébral ischémique, d'artériopathie périphérique.

>>> Un diabète sucré, de type 1 ou 2, avec au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire et/ou une atteinte d'un organe cible (par exemple, micro-albuminurie entre 30 et 300 mg/24 heures);

>>> Une maladie rénale sévère (taux de filtration glomérulaire < 30 mL/mn/1,73 m²).

>>> Un risque SCORE ≥ 10 %.

● **Sont à haut risque les individus qui ont une des caractéristiques suivantes :**

>>> Une augmentation importante d'un facteur de risque, tel qu'une dyslipidémie familiale ou une hypertension artérielle sévère.

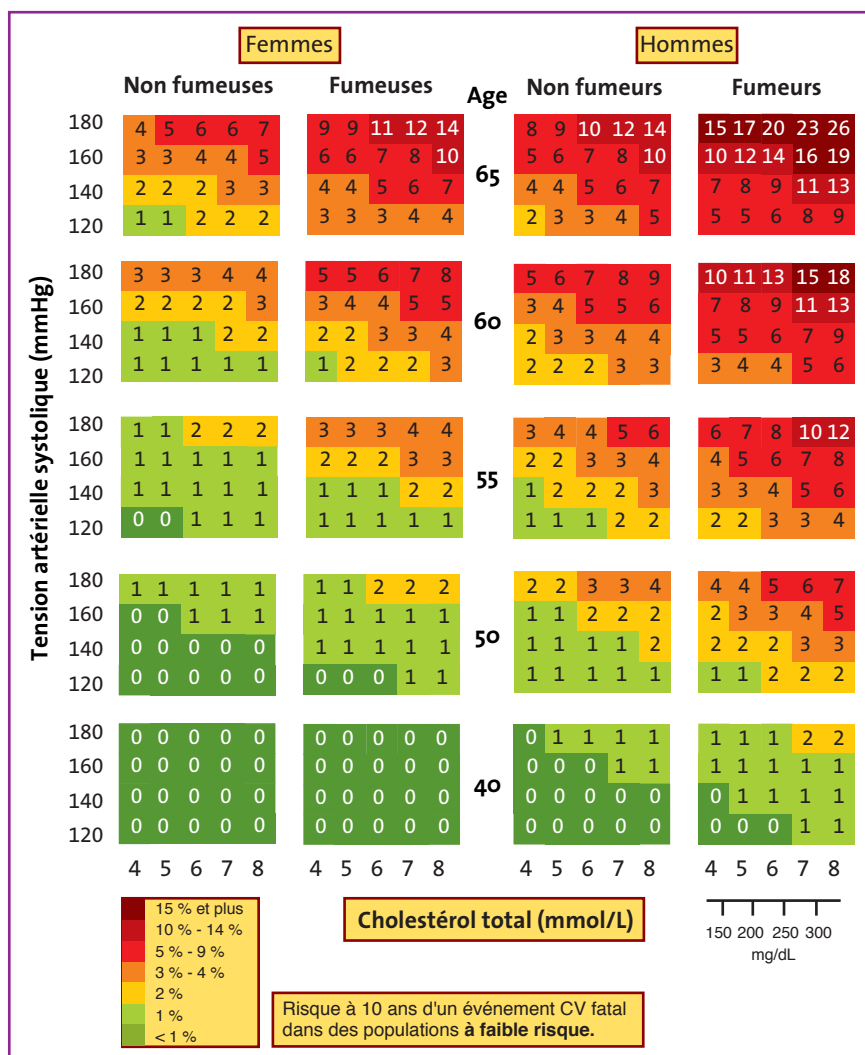


FIG. 1: SCORE : Risque à 10 ans de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse fatale dans les pays à bas risque.

Un nouveau concept : l'âge de risque

Le risque d'un homme âgé de 40 ans et qui a des facteurs de risque est le même (2 %) que celui d'un homme âgé de 60 ans sans facteur de risque : son "âge de risque" est 60 ans et non pas 40.

Recommandations principales

1. Tabagisme

Tout tabagisme est un facteur de risque de maladies cardiovasculaires puissantes et indépendant et doit être évité (I, B).

Le tabagisme passif augmente le risque de maladies cardiovasculaires et doit être évité (I, B).

Les jeunes doivent être encouragés à ne pas commencer à fumer (I, C).

Tous les fumeurs doivent recevoir des conseils pour arrêter de fumer et une proposition d'aide (I, A).

2. Alimentation

Une nourriture saine est recommandée comme étant la pierre angulaire de la prévention cardiovasculaire (I, B) :

- les acides gras saturés doivent représenter moins de 10 % de l'apport énergétique total, en étant remplacés par des acides gras polyinsaturés ;
- les acides gras insaturés "trans" doivent être consommés le moins possible, de préférence pas de consommation de plats cuisinés, et moins de 1 % de l'apport énergétique total, sous forme naturelle ;
- < 5 g de sel par jour ;
- 30-45 g de fibres par jour, à partir de produits complets, de fruits et légumes ;
- 200 g de fruits par jour (deux-trois portions) ;
- 200 g de légumes par jour (deux-trois portions) ;

POINTS FORTS

- ➔ Le dépistage des facteurs de risque, incluant le profil lipidique, peut être envisagé chez les hommes âgés d'au moins 40 ans et chez les femmes âgées d'au moins 50 ans ou ménopausées.
- ➔ Le médecin généraliste est la personne clé pour initier, coordonner et fournir un suivi à long terme pour la prévention cardiovasculaire.
- ➔ Le cardiologue doit être le conseiller lorsqu'il y a incertitude quant à l'usage de mesures à titre préventif ou lorsque les options préventives usuelles sont difficiles à mettre en œuvre.
- ➔ Le cardiologue doit régulièrement revoir les recommandations faites à la sortie de l'hôpital ou après un événement ou une intervention cardiaque.
- ➔ Les patients ayant une maladie cardiaque peuvent participer à des programmes afin d'augmenter ou de maintenir leurs connaissances sur les besoins d'une prise en charge des facteurs de risque.
- ➔ Les organisations non gouvernementales sont des partenaires importants des professionnels de santé pour la cardiologie préventive.

- du poisson au moins deux fois par semaine, dont un doit être un poisson gras ;
- la consommation de boissons alcooliques doit être limitée à 2 verres par jour (20 g d'alcool par jour) chez les hommes et un verre par jour (10 g d'alcool par jour) chez les femmes.

3. Activité physique

Les adultes en bonne santé, de tous les âges, doivent passer 2,5 à 5 heures par semaine à une activité physique ou un entraînement aérobie d'intensité au moins modérée, ou bien 1 à 2,5 heures par semaine d'exercice physique intense (I, A).

Les sujets sédentaires doivent être fortement encouragés à commencer un programme d'exercice d'intensité légère (I, A).

4. Pression artérielle

L'adaptation du mode de vie, avec des mesures telles que le contrôle du poids, l'augmentation de l'activité physique, la

modération de la consommation d'alcool, la restriction sodée et l'augmentation de la consommation de fruits, de légumes et de produits laitiers à contenu en graisses faible est recommandée chez les sujets hypertendus et chez les sujets dont la tension artérielle est normale haute (I, B).

Les classes d'antihypertenseurs majeurs (diurétiques, IEC, antagonistes calciques, sartans et bêtabloquants) ne diffèrent pas significativement en termes d'efficacité sur la pression artérielle et doivent donc être recommandées pour l'initiation et le maintien d'un traitement antihypertenseur (I, A).

La pression artérielle systolique doit être abaissée au-dessous de 140 mmHg (et la pression artérielle diastolique au-dessous de 90 mmHg) chez tous les sujets hypertendus (IIa, A).

5. Diabète sucré

Le taux cible d'HbA1c recommandé pour la prévention des maladies car-

CONGRÈS

European Society of Cardiology

diovasculaires chez les diabétiques est < 7,0 % (I, A).

Les statines sont recommandées pour réduire le risque cardiovasculaire chez les diabétiques (I, A).

La pression artérielle cible recommandée chez les diabétiques est < 140/80 mmHg (I, A).

6. Cholestérolémie des LDL cible

Chez les sujets à très haut risque : < 1,8 mmol/L et/ou au moins 50 % de réduction de la cholestérolémie des LDL quand la cible ne peut pas être atteinte.

Chez les sujets à haut risque : une cholestérolémie des LDL cible < 2,5 mmol/L doit être envisagée.

Chez les sujets à risque modéré : une cholestérolémie des LDL cible < 3,0 mmol/L doit être envisagée.

7. Adhésion du sujet

Les médecins doivent évaluer l'adhésion au traitement, et identifier les raisons de non-adhésion de façon à adapter les interventions aux besoins individuels du sujet (I, A).

En pratique clinique, réduire les doses au niveau minimal acceptable est recommandé ; de plus, une surveillance répétée doit être mise en œuvre ; si cela est faisable, des interventions comportementales peuvent être proposées en cas de non-adhésion persistante (IIa, A).

Où les programmes de prévention cardiovasculaire doivent-ils être proposés ?

Les actions pour prévenir les maladies cardiovasculaires doivent être incluses dans la vie quotidienne de chacun, en commençant dans la petite enfance et en

continuant tout au long de la vie adulte et chez le sujet âgé (IIa, B).

Les programmes de prévention coordonnés par des infirmiers doivent être incorporés dans le système de santé (IIa, B).

Tous les patients ayant une maladie cardiovasculaire doivent recevoir avant la sortie de l'hôpital des recommandations thérapeutiques, afin de minimiser le risque d'événements cardiovasculaires (I, B).

Tous les patients nécessitant une hospitalisation ou une intervention invasive après un événement ischémique aigu doivent participer à un programme de réadaptation cardiaque afin d'améliorer leur pronostic par la modification des habitudes de vie et l'augmentation de l'adhésion au traitement (IIa, B).

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

Nouvelles indications pour le rivaroxaban (Xarelto)

Xarelto fait partie d'une nouvelle classe d'anticoagulants inhibant spécifiquement et directement le facteur Xa. Il est mis à disposition en France dans 2 nouvelles indications :

- la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale (FA) non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire ;
- le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et la prévention des récurrences sous forme de TVP ou d'embolie pulmonaire (EP) suite à une TVP aiguë chez l'adulte.

Xarelto a été spécifiquement développé pour être administré en 1 seule prise par jour, dans le contexte d'une médication destinée à une utilisation chronique par les patients. Aucune surveillance biologique n'est exigée en traitement de routine. Ce schéma d'administration pourrait favoriser l'adhésion au traitement et améliorer l'observance.

Les nouvelles recommandations internationales (ESC) pour la prévention de l'AVC et des embolies systémiques en cas de fibrillation atriale non valvulaire préconisent un anticoagulant oral pour presque tous les patients (seuls ceux de moins de 65 ans avec une FA isolée ou présentant une contre-indication peuvent ne pas recevoir d'anticoagulant) et recommandent les nouveaux anticoagulants (dont Xarelto) préférentiellement aux AVK.

J.N.

D'après un communiqué de presse des Laboratoires Bayer

Recommandations de la Société européenne de cardiologie sur la fibrillation atriale

RÉSUMÉ : Les recommandations précédentes ne datent que de 2010. Le présent texte (2012 *focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J, 2012 Aug 24 [Epub ahead of print]*) n'est qu'une actualisation de certains points, sans reprendre l'ensemble du texte de 2010.

Voici les principales nouveautés.

→ F. DELAHAYE
Hôpital Louis Pradel, BRON.

Recommandations générales

1. Dépistage de la FA

Chez les sujets âgés d'au moins 65 ans, un dépistage "opportuniste" par la prise du pouls, suivie d'un électrocardiogramme en cas de pouls irrégulier, est recommandé afin de détecter une fibrillation atriale (FA) avant un premier AVC (I, A).

2. Prévention des accidents thrombo-emboliques en cas de FA non valvulaire

Un traitement antithrombotique est recommandé chez tous les patients en FA, sauf ceux à bas risque (âge < 65 ans et FA idiopathique) ou en cas de contre-indication (I, A).

Le choix du traitement antithrombotique doit reposer sur l'évaluation des risques absolus d'accident thrombo-embolique et d'hémorragie et sur l'appréciation du bénéfice clinique net pour un patient donné (I, A).

Le score CHA₂DS₂-VASC est recommandé pour l'évaluation du risque thrombo-embolique dans la FA non valvulaire (I, A) (**tableau I**).

Lorsque ce score est égal à 0 (âge < 65 ans et FA idiopathique), chez des patients à bas risque, sans aucun facteur de risque, l'absence de traitement antithrombotique est recommandée (I, B).

Lorsque ce score est ≥ 2, un traitement anticoagulant par un AVK (INR entre 2 et 3), un inhibiteur direct de

la thrombine (dabigatran) ou un inhibiteur oral du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban) est recommandé, sauf contre-indication (I, A).

Lorsque ce score est égal à 1, un traitement anticoagulant par dabigatran, rivaroxaban ou apixaban (sous réserve de l'approbation par l'European Medicines Agency [EMA]) doit être envisagé, après évaluation du risque de complication hémorragique et selon les préférences du patient (IIa, A).

| Score CHA ₂ DS ₂ -VASC | | |
|--|---|--------|
| Lettre | Caractéristique | Points |
| C (congestive heart failure/ LV dysfunction) | Insuffisance cardiaque congestive/ dysfonction du ventricule gauche | 1 |
| H (hypertension) | HTA | 1 |
| A ₂ (age ≥ 75) | Age > 75 ans | 2 |
| D (diabetes mellitus) | Diabète | 1 |
| S ₂ (stroke/TIA/thromboembolism) | AVC/AIT/événement thrombo-embolique | 2 |
| V (vascular disease) | Maladie vasculaire | 1 |
| A (age 65-74) | Age compris entre 65 et 74 ans | 1 |
| Sc (sex category [female]) | Sexe féminin | 1 |

TABLEAU I.

CONGRÈS European Society of Cardiology

Chez les patients qui refusent l'anticoagulation, un traitement antiagrégant plaquettaire doit être envisagé, soit par une association d'aspirine, 75-100 mg/j et de clopidogrel, 75 mg/j (lorsque le risque hémorragique est bas), soit, de façon moins effective, par aspirine, 75-325 mg/j (IIa, B).

Nouveaux anticoagulants oraux

Lorsqu'un AVK, avec adaptation de la dose selon l'INR, ne peut pas être utilisé chez un patient en FA pour lequel un traitement anticoagulant est recommandé, un des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, sous réserve de l'approbation par l'EMA) est recommandé (I, B).

Lorsqu'un traitement anticoagulant est recommandé, un nouvel anticoagulant oral doit être préféré au traitement AVK chez la plupart des

patients avec FA non valvulaire, du fait de leur bénéfice clinique net (IIa, A).

Choix de l'anticoagulant

Ce choix est présenté dans la **fig. 1**.

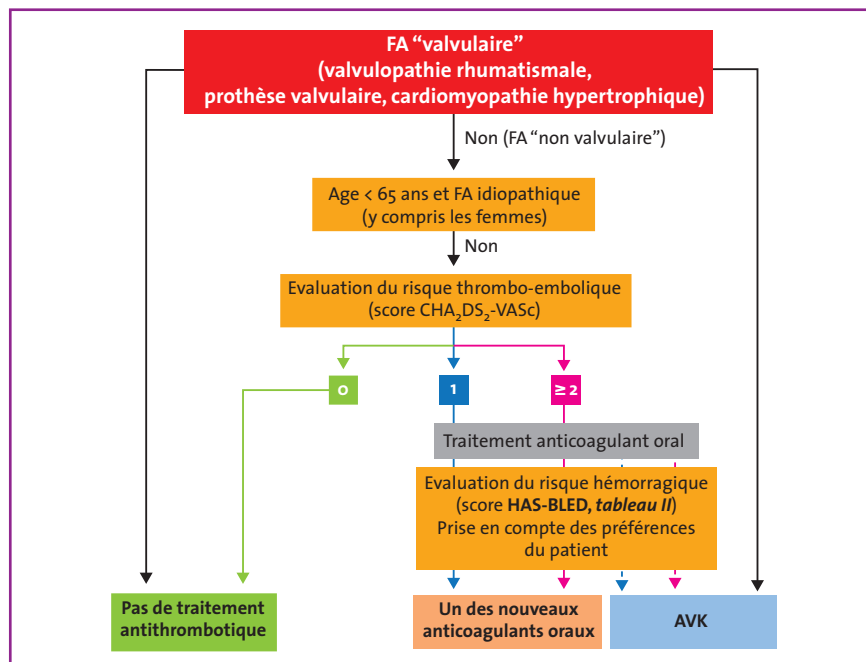


FIG. 1.

| Score HAS-BLED | | |
|---------------------------------------|---|--------|
| Lettre | Caractéristiques | Points |
| H (hypertension) | HTA (pression artérielle systolique > 160 mm Hg) | 1 |
| A (abnormal renal and liver function) | Fonction rénale anormale (hémodialyse chronique ou transplantation rénale ou créatininémie ≥ 200 µmol/L) | 1 |
| | Fonction hépatique anormale (maladie hépatique chronique [par exemple, cirrhose] ou preuves biochimiques d'anomalies hépatiques significatives [par exemple, bilirubine > 2 fois la limite supérieure de la normale, associée à des taux d'aspartate aminotransférase/alanine aminotransférase/phosphatases alcalines > 3 fois la limite supérieure de la normale]) | 1 |
| S (stroke) | AVC | 1 |
| B (bleeding) | Antécédents hémorragiques ou prédisposition hémorragique (par exemple, diathèse hémorragique, anémie, etc.). | 1 |
| L (labile INRs) | INR labiles (valeurs instables ou élevées de l'INR ou peu de temps [par exemple, < 60 % du temps] dans la zone thérapeutique). | 1 |
| E (elderly) | Age > 65 ans | 1 |
| D (drugs or alcohol) | Médicaments (notamment antiagrégants plaquettaires et anti-inflammatoires non stéroïdiens). | 1 |
| | Consommation excessive d'alcool. | 1 |

TABLEAU II.

Prise en charge d'une hémorragie chez un patient prenant un nouvel anticoagulant oral (fig. 2)

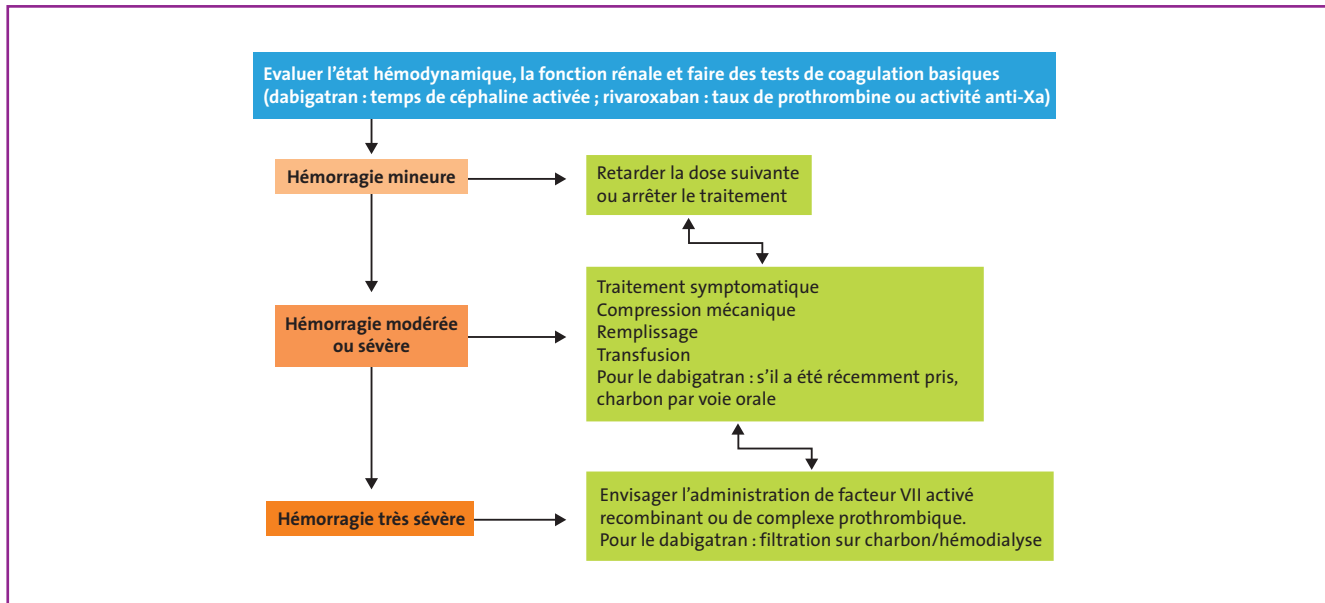


FIG. 2.

Occlusion ou excision de l'auricule gauche

Une occlusion percutanée de l'auricule gauche peut être envisagée chez les patients à risque thrombo-embolique élevé et qui ont une contre-indication à un traitement anticoagulant oral à long terme (IIb, B).

Une excision chirurgicale de l'auricule gauche peut être envisagée chez les patients ayant une intervention chirurgicale à cœur ouvert (IIb, C).

Cardioversion

1. Cardioversion pharmacologique d'une fibrillation atriale récente

Lorsqu'une cardioversion pharmacologique est préférée et s'il n'y a pas de maladie cardiaque structurelle ou si elle est minime, sont recommandés, par voie intraveineuse, le flécaïnide,

la propafénone, l'ibutilide ou le vernakalant (I, A).

En cas de FA datant de moins de 7 jours, avec maladie cardiaque structurelle modérée (mais sans hypotension < 100 mmHg, insuffisance cardiaque en classe III ou IV de la NYHA, syndrome coronaire aigu datant de moins de 30 jours, sténose aortique sévère), le vernakalant par voie intraveineuse peut être envisagé. Le vernakalant doit être utilisé avec précaution en cas d'insuffisance cardiaque de classe I ou II de la NYHA (IIb, B).

Le vernakalant par voie intraveineuse peut être envisagé en cas de FA post-opératoire dans les trois jours après chirurgie cardiaque (IIb, B).

2. Indications de cardioversion électrique ou pharmacologique, choix du traitement anti-arythmique, dans la fibrillation atriale récente (fig. 3)

Médicaments antiarythmiques

1. Médicaments antiarythmiques par voie orale

La dronédarone est recommandée chez les patients ayant une FA récidivante, comme agent antiarythmique modérément efficace pour le maintien du rythme sinusal (I, A). Un traitement antiarythmique de durée courte (pendant 4 semaines) après une cardioversion peut être envisagé chez les patients ayant des risques de complications associées au traitement (IIb, B).

La dronédarone n'est pas recommandée chez les patients en FA permanente (III, B).

2. Choix du traitement antiarythmique en fonction de la maladie sous-jacente

Il est présenté dans la *figure 4*.

CONGRÈS European Society of Cardiology

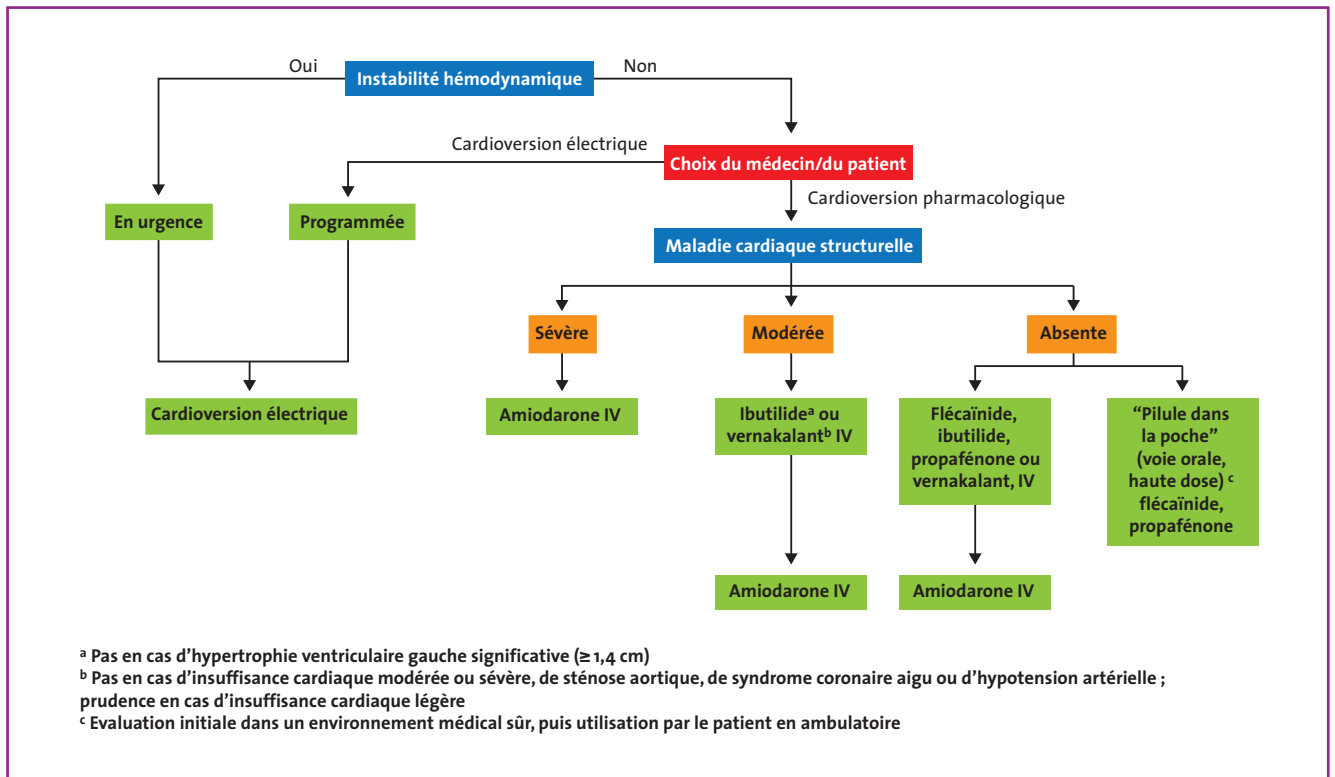


FIG. 3.

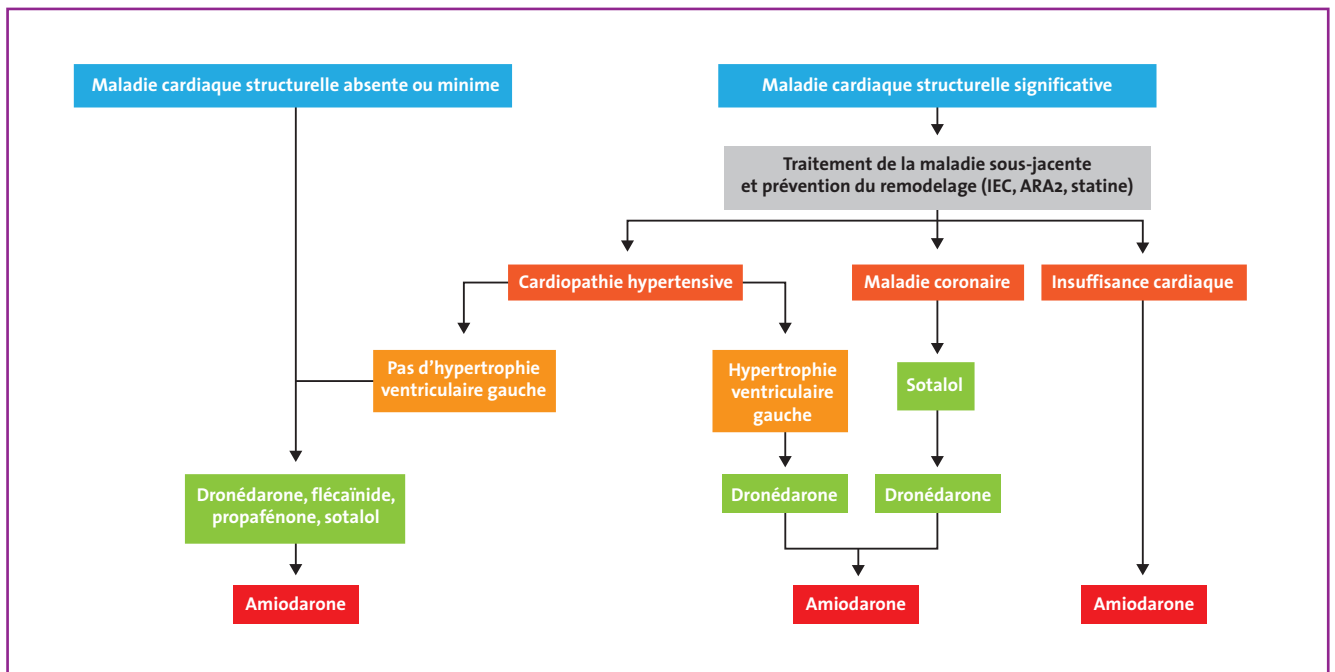


FIG. 4.

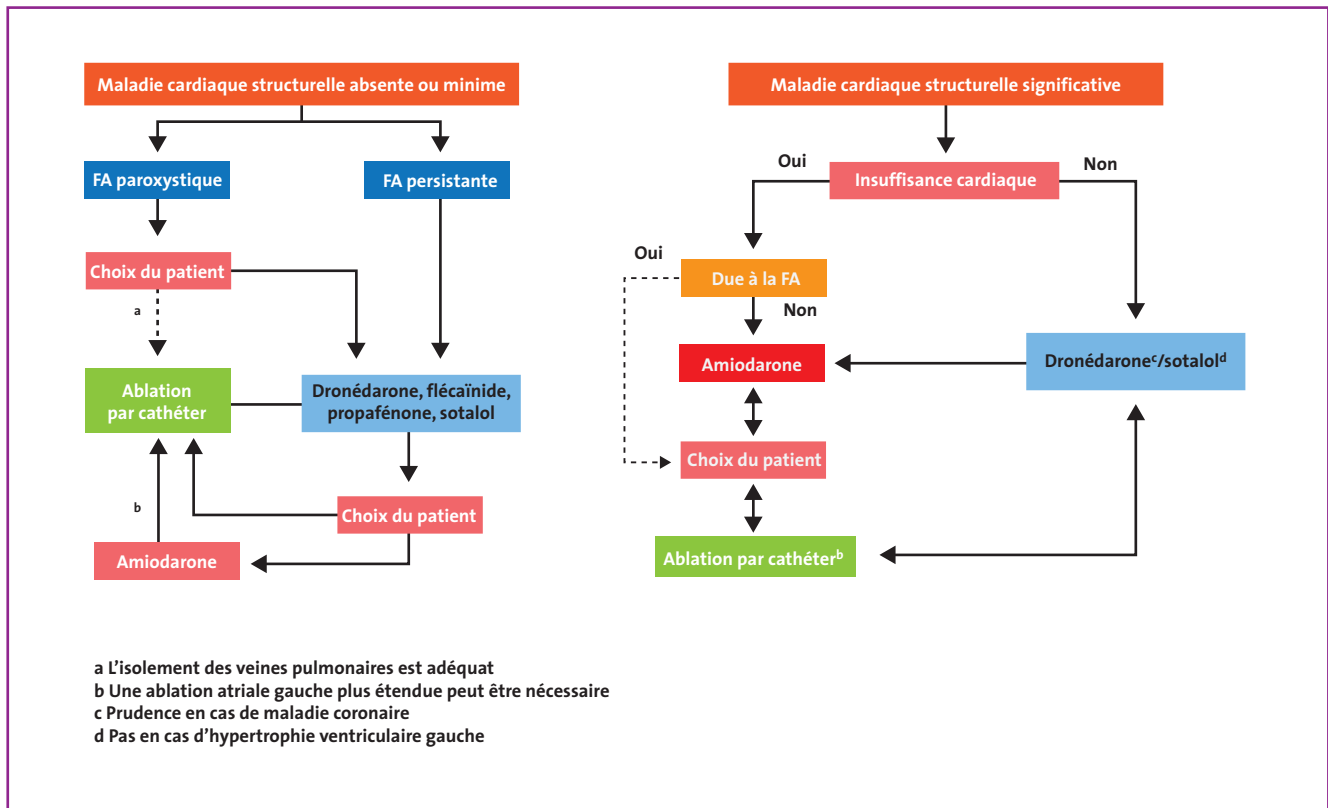


FIG. 5.

Ablation atriale

1. Recommandations

L'ablation d'une FA paroxystique symptomatique par cathéter est recommandée chez les patients ayant des récurrences symptomatiques de FA et recevant un traitement antiarythmique (amiodarone, dronédarone, flécaïnide, propafénone, sotalol) et qui souhaitent un contrôle du rythme, lorsque cette ablation est réalisée

par un rythmologue correctement entraîné et qui réalise les ablations dans un centre expérimenté (I, A).

L'ablation de la FA par cathéter doit être envisagée comme traitement de première intention chez des patients sélectionnés, ayant une FA paroxystique symptomatique, comme alternative au traitement antiarythmique médicamenteux, après évaluation des préférences du patient et des bénéfices et des risques (IIa, B).

2. Ablation atriale gauche et/ou traitement médicamenteux pour le contrôle du rythme dans la fibrillation atriale

Les recommandations sont présentées dans la **figure 5**.

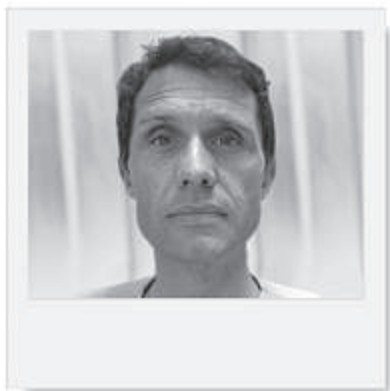
L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Etude TRILOGY : qu'en retenir pour le praticien ?

RÉSUMÉ : L'étude TRILOGY s'est intéressée au bénéfice éventuel que pouvait apporter le prasugrel versus le clopidogrel chez des patients présentant un SCA sans sus-décalage du ST non revascularisé.

Après inclusion de plus de 9 000 patients, la seule conclusion scientifiquement possible de cet essai est que, dans cette situation, le prasugrel n'apporte pas de bénéfice. Cela ne signifie pas que le prasugrel n'est pas un antiplaquettaire supérieur au clopidogrel. Le dessin de l'étude est complexe et n'intéresse qu'une proportion de patients qui sont rares dans nos centres. Les critères d'inclusion prêtent fortement à discussion.

Les bonnes nouvelles sont qu'en termes de sécurité le prasugrel ne donne pas plus d'hémorragies sévères que le clopidogrel. Enfin, TRILOGY est la seule étude qui apportera des données sur la sécurité d'emploi de la dose de 5 mg utilisée dans cet essai chez les patients de plus de 75 ans.



→ E. FERRARI
CHU, NICE.

L'étude TRILOGY a été présentée à Munich au congrès Européen de Cardiologie et publiée on line en même temps dans le *New England Journal of Medicine* [1].

[L'étude : le design (fig. 1)

Cette étude avait pour objectif de comparer, chez des patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu (SCA), sans sus-décalage persistant du ST, avec ou sans élévation de la troponine, un bras thérapeutique "usuel" aspirine + clopidogrel versus une nouvelle double anti-agrégation plaquettaire aspirine + prasugrel. Le critère principal était la combinaison des décès cardiovasculaires, des infarctus du myocarde et des AVC, donc un critère clinique très pertinent. Le design de TRILOGY intégrait le fait qu'au-delà de 75 ans et chez les moins de 60 kg, les patients ne devaient plus recevoir la dose standard de prasugrel à savoir 10 mg, mais une dose de 5 mg.

Rappelons que :

- les études CURE et PCI-CURE [2, 3] avaient montré la supériorité de l'association aspirine + clopidogrel versus aspirine seule dans le SCA ST-, que les patients soient revascularisés ou pas ;
- l'étude TRITON [4] a plus récemment montré la supériorité de l'association aspirine + prasugrel versus aspirine + clopidogrel dans le SCA qui doit être revascularisé.

TRILOGY est une étude de supériorité. Le calcul du nombre de patients a été fait en postulant, chez les moins de 75 ans, une réduction du risque relatif du prasugrel versus clopidogrel de 22 %. Si cette condition était remplie, d'autres comparaisons, chez les plus de 75 ans en particulier, pouvaient être envisagées.

[Les résultats (fig. 2)

Ont été inclus 9 326 patients, 7 243 de moins de 75 ans et 2 083 de plus de 75,

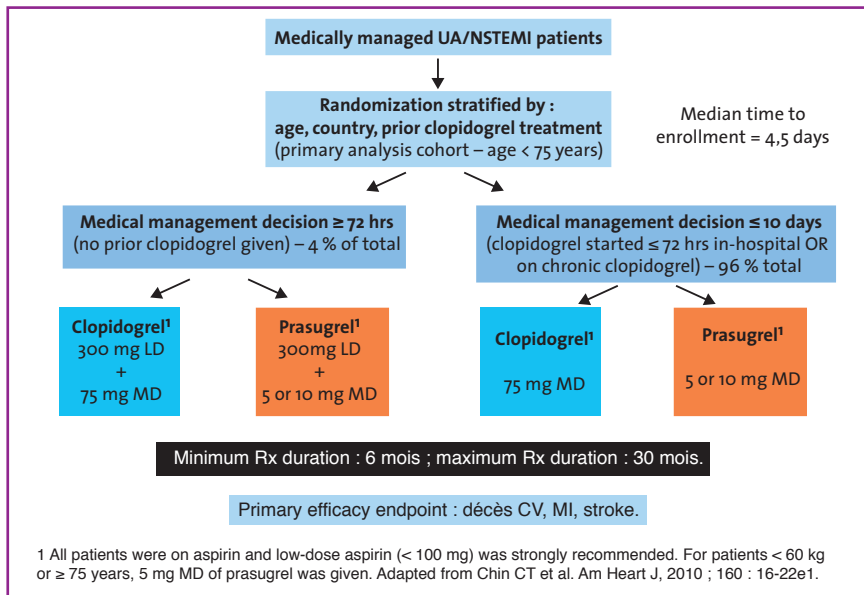


Fig. 1: TRILOGY : dessin de l'étude.

avec un suivi médian de 17 mois et un suivi maximal de 30 mois.

Le résultat principal montre qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux traitements (13,9 % d'événements dans le groupe prasugrel versus 16 % dans le groupe clopidogrel). Dans cette

situation, l'association aspirine + prasugrel n'est significativement pas supérieure à aspirine + clopidogrel. C'est la seule conclusion légitime qui puisse être tirée de cette étude.

En dehors de cette conclusion de non-supériorité, le résultat de TRILOGY qui peut être mis en avant est que ces sus-

pensions de SCA qui ne sont pas revascularisés ont un pronostic qui n'est pas très favorable puisque le taux d'événements est de 16 % (dans le bras clopidogrel) sur le suivi maximal de 30 mois. Ce résultat mérite d'être confronté à ceux de l'étude CURE. En effet, parmi les 12 000 patients de CURE, près de 8 000 n'avaient pas été revascularisés; le bénéfice chez ces patients était sensiblement identique à celui du groupe revascularisé. Dans CURE, le taux d'événements (décès/AVC/infarctus) dans le groupe placebo était de 11,4 %.

Les interrogations sur le dessin de l'étude

Avant de passer en revue les hypothèses qui peuvent être mises en avant, nous voudrions revenir sur le dessin de cette étude et sa pertinence.

Les patients inclus dans TRILOGY présentaient un syndrome coronaire aigu qui ne devait pas être revascularisé. La randomisation entre clopidogrel et prasugrel pouvait se faire jusqu'à 10 jours après l'événement classifiant. Le rationnel de l'étude partait du principe qu'il y a encore beaucoup de patients qui ne bénéficient pas d'une revascularisation après un SCA ST-. Cette situation, si elle est encore fréquente dans certains pays, ne représente qu'une petite proportion des malades que l'on voit tous les jours dans nos centres (de l'ordre de 5 % dans les différents registres et essais multicentriques menés sur ce thème).

Ce qui est plus déstabilisant dans le protocole de TRILOGY est qu'une majorité des patients inclus n'ont pas bénéficié d'une coronarographie diagnostique! En effet, seuls un peu plus de 40 % d'entre eux ont bénéficié d'une angiographie coronaire. Aucune indication n'est pour l'instant donnée quant à la raison: impossibilité logistique de coronarographie diagnostique? Etat du

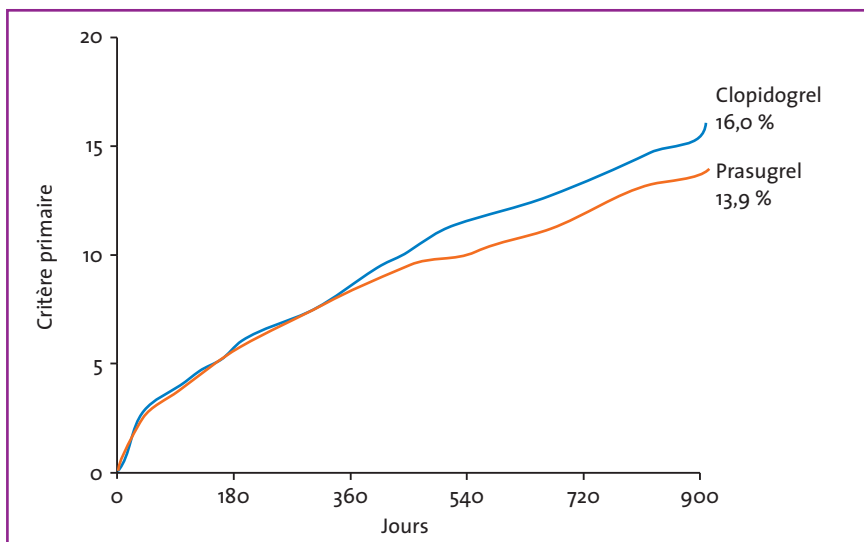


Fig. 2: TRILOGY : critère principal d'efficacité (décès CV, IDM, AVC) dans la cohorte des patients de moins de 75 ans.

CONGRÈS European Society of Cardiology

patient? Contre-indication à la coronarographie? L'âge moyen de la population n'était pourtant pas très avancé puisque dans le groupe des moins de 75 ans, l'âge moyen était de 62 ans et de 66 ans si l'on considère toute la population. Donc, dans TRILOGY, 60 % de ces patients "plutôt jeunes", présentant "un syndrome coronaire aigu", ont été traités médicalement sans que l'on connaisse leur anatomie coronaire. Très clairement, cela ne correspond pas du tout aux habitudes de la plupart des centres français et européens. Il faudrait même alors parler de "suspicion de SCA". On sait que certaines situations peuvent mimer un SCA, sans que la coronarographie ne retrouve de sténoses à traiter: Tako-Tsubo, myocardite, angor à coronaires saines...; le traitement antiagrégant plaquettaire (AAP) au moins dans les deux premières situations ne peut avoir d'efficacité.

L'autre point méthodologique est le délai de 10 jours autorisé lors de la randomisation. Dans la quasi-totalité des cas, c'est cette option de randomisation tardive qui a été choisie (96 % des patients ont été randomisés 72 heures à 10 jours après l'événement avec un délai moyen de 4,5 jours). On peut penser que le traitement AAP à l'étude aurait gagné à être introduit plus tôt. D'ailleurs, dans CURE, le bénéfice du clopidogrel se dessinait très vite dès les premiers jours.

L'objectif de supériorité de TRILOGY était très (beaucoup trop?) optimiste, tablant sur une supériorité de 22 %, soit plus que ce que clopidogrel avait apporté dans CURE en sus de l'aspirine et plus que ce que le prasugrel avait apporté dans TRITON versus clopidogrel.

Les hypothèses possibles

Comment peut-on traduire autrement les résultats de TRILOGY ?

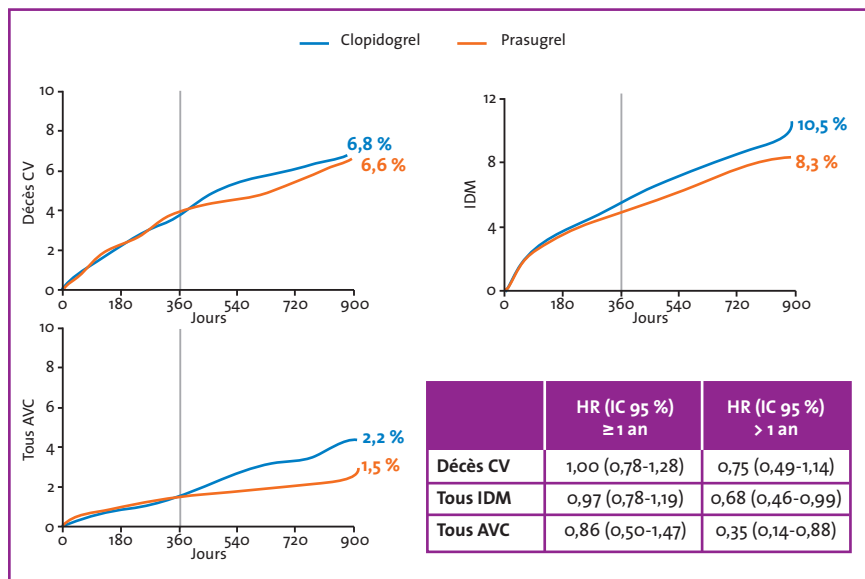


FIG. 3: Résultats sur les critères séparés.

On aurait envie de dire que, dans TRILOGY, le prasugrel, s'il n'est pas plus efficace est au moins équivalent au clopidogrel, au prix d'un petit surrisque hémorragique qui ne concerne heureusement pas les hémorragies vitales ou graves. Mais une étude visant la supériorité – et qui ne la montrerait pas – ne permet pas toujours d'avancer scientifiquement cette conclusion.

A la lecture des courbes de Kaplan-Meier, on peut avoir l'impression qu'un bénéfice du prasugrel se dessine au-delà du 12^e mois (fig. 3). En effet, tant sur le critère principal combiné, que sur chacun des trois critères pris isolément, il existe une divergence des courbes avec une tendance à un effet favorable du prasugrel après un an, particulièrement d'ailleurs dans les AVC (ce qui serait une nouveauté). Difficile à expliquer. Pourquoi le prasugrel ne serait-il pas plus efficace lors des 12 premiers mois alors que le taux d'événements est important? Par ailleurs, cela irait à contresens de beaucoup de données actuelles sur la prolongation d'une bithérapie au long cours [5]. De toute

façon, aucun de ces résultats n'est significatif et la règle est de ne pas conclure sur ce type "d'impressions". En revanche, cela peut être une piste à explorer dans une étude dédiée.

Serait-il possible que dans l'angor instable "refroidi" après plusieurs jours, l'efficacité de l'association antiplaquettaire soit moindre que chez les patients angioplastiés? Cela est tout à fait possible. L'angioplastie constitue, par elle-même, une agression de la plaque qui vient se rajouter à la rupture de plaque initiale et pourrait représenter une situation dans laquelle une bithérapie anti-plaquettaire serait plus nécessaire.

A-t-on atteint un taux d'efficacité optimal avec le traitement actuel (pas seulement avec les antiagrégants mais du fait des statines) qui fait que tout nouveau bénéfice est très difficile à démontrer? Compte tenu du taux d'événements important dans cette population, il faut espérer que ce n'est pas le cas et qu'il y a mieux à faire.

Enfin, notons que, dans TRILOGY, au moins deux résultats de sous-groupes

sont intéressants à ressortir qui confirment ou infirment des données préétablies :

>>> Le premier qui va dans le sens de ce que l'on suppose depuis plusieurs années, à savoir que la coprescription d'un IPP avec le clopidogrel chez des patients à haut risque diminue de façon importante son bénéfice. Dans TRILOGY, le prasugrel est nettement supérieur au clopidogrel chez les patients qui avaient un IPP. Dont acte.

>>> L'autre, en revanche, va en sens contraire de ce que l'on sait. En effet, dans TRITON, l'existence d'un diabète était une situation où le prasugrel était très supérieur au clopidogrel. Ce n'est plus le cas dans TRILOGY.

En conclusion, dans la situation particulière de TRILOGY, le prasugrel n'est pas plus efficace que le clopidogrel. Cela est le seul message qui peut légitimement ressortir de TRILOGY. Le reste ne peut être retenu scientifiquement et devrait être mis au ban des spéculations, mais peut aussi représenter des pistes pour une évaluation future.

Qu'est-ce que cette étude va changer pour la pratique quotidienne du prescripteur ?

>>> Le prasugrel est clairement un AAP plus puissant et plus rapide d'action que le clopidogrel. Le signal est qu'il faut cependant rester dans les AMM qui ressortent des études randomisées et qu'il est probablement prématuré d'élargir la prescription du prasugrel à d'autres situations.

>>> Une donnée importante dans TRILOGY est la donnée de sécurité

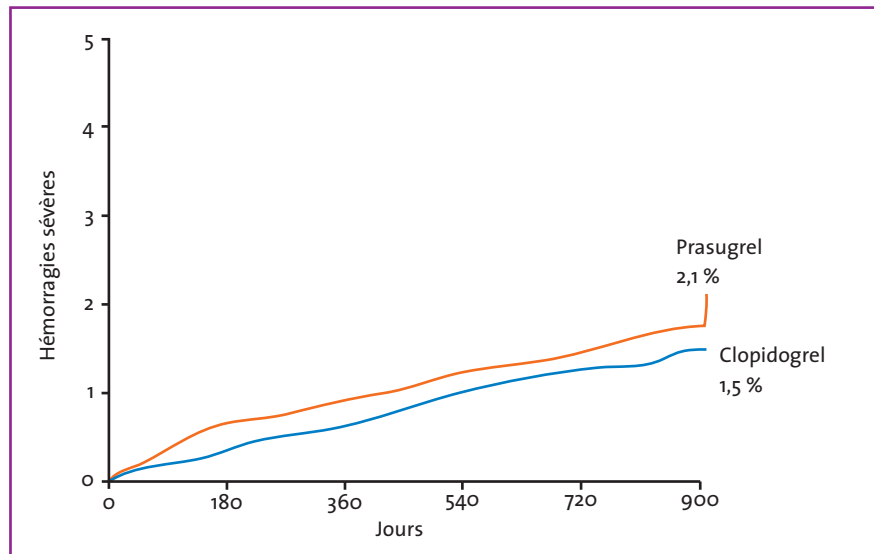


FIG. 4 : Résultats sur les saignements.

(fig. 4) : chez des patients de moins de 75 ans, le prasugrel à la posologie de 10 mg/j n'entraîne pas une augmentation des hémorragies sévères.

>>> La dernière conclusion ressort du groupe des patients de plus de 75 ans qui ont été inclus dans cette étude. C'est la dose de 5 mg qui a été utilisée dans cette situation. Cela est important puisqu'il s'agit des premières données cliniques sur cette dose de 5 mg. Données qui seront présentées au Congrès de la Société canadienne de Cardiologie en octobre. Nous saurons alors si cette dose, qui à ce jour n'a pas été retenue en France mais qui a été acceptée dans la plupart des pays du monde sur des données pharmacocinétiques, est légitime chez les sujets les plus âgés.

Bibliographie

1. ROE MT *et al.* Trilogy: Prasugrel versus Clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularisation. *New Engl J med*, 2012. On line.

2. YUSUF S *et al.* Effects of Clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001; 345: 494-502.
3. MEHTA SR *et al.* PCI-Cure: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, 2001; 358: 527-533.
4. WIVIOTT SD *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2001-2015.
5. BHATT DL *et al.* Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006; 354: 1706-1717.

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

3^e JOURNÉE NATIONALE
DU GROUPE PHARMACOLOGIE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CARDIOLOGIE



JEUDI 29 NOVEMBRE 2012 DE 13 À 18 HEURES – HÔTEL PULLMAN MONTPARNASSE, PARIS

Chers confrères,

Le jeudi 29 novembre 2012, de 13h00 à 18h00, aura lieu à Paris (Hôtel Pullman Montparnasse) la 3^e journée du Groupe de Pharmacologie clinique et thérapeutique de la Société française de cardiologie, de façon préliminaire au congrès CVCT (*CardioVascular Clinical Trialist*) qui se tiendra les vendredi 30 novembre et samedi 1^{er} décembre au même lieu.

Vous trouverez ci-après le programme de cette journée.

Si ce programme comporte des présentations de mise au point sur des thèmes d'actualité, nous tenons à mettre en avant trois de ses particularités :

- Une séance sera consacrée à la méthodologie de l'évaluation des thérapeutiques avec 3 experts de ce domaine. Les Prs T. Angoulvant, M. Cucherat et F. Gueyffier aborderont 3 sujets qu'il est nécessaire de connaître pour décrypter la valeur des essais thérapeutiques : les avantages et limites des analyses en sous-groupes, des analyses des critères secondaires (notamment en plan séquentiel) et des analyses de régression.
- Une communication sera faite par un des membres du Groupe des cardiologues en formation de la SFC, le Dr F. Zores, qui fait aussi partie du bureau du groupe de Pharmacologie clinique. Cette journée se veut donc aussi une vitrine offerte aux membres du Groupe des cardiologues en formation, afin qu'ils puissent s'y exprimer.
- Enfin, deux des travaux les plus importants concernant le traitement du diabète ont été publiés en 2011 et 2012 et produits par un médecin généraliste. Ces travaux, bien qu'essentiels, sont peu connus et il a semblé utile de proposer au Dr R. Boussageon, auteur de ces travaux, une lecture lui permettant de présenter la synthèse et les implications de ses deux méta-analyses, dont l'une indique les effets cliniques que l'on peut attendre de la metformine.

Nous espérons que cette journée répondra à plusieurs de vos questions et qu'elle vous sera agréable. Nous comptons sur votre présence et vous pouvez vous y inscrire en adressant un mail à astadtler@overcome.eu

Bien cordialement,

François Diévert et Gérard Roul,
Présidents du Groupe de Pharmacologie clinique et thérapeutique
de la Société française de cardiologie.

3^e JOURNÉE NATIONALE DU GROUPE PHARMACOLOGIE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CARDIOLOGIE



JEUDI 29 NOVEMBRE 2012 DE 13 À 18 HEURES – HÔTEL PULLMAN MONTPARNASSE, PARIS

Programme

13 h 00

Ouverture, Bienvenue

François Diévert, Gérald Roul

13 h 05-14 h 05: L'essentiel de l'actualité

Modérateur: Gérald Roul, Pierre Ambrosi

- Les recommandations ESC 2012 sur l'insuffisance cardiaque: explications de texte
Pierre Gibelin (Nice)
- Les anti-arythmiques: où le bât blesse-t-il?
Milou Drici (Nice)
- Anorexigènes et valves cardiaques: le point en 2012
Florian Zores (Strasbourg)

14 h 05-15 h 10: Méthodologie d'évaluation des thérapeutiques

Modérateurs: Michel Cucherat, François Diévert

- Quelle valeur accorder à une analyse en sous-groupe?
François Gueyffier (Lyon)
- Quelle est la valeur et l'apport des analyses de régression (exemple de la PA et du LDL)?
Théodora Angoulvant (Tours)
- Quelle est la valeur des analyses séquentielles des critères secondaires dans les essais thérapeutiques contrôlés?
Michel Cucherat (Lyon)

15 h 10-15 h 20: Pause

15 h 20-16 h 15: Lecture commentée

Modérateurs: François Diévert, François Gueyffier

- Quel niveau de preuve pour les cibles d'HbA1c et pour le bénéfice clinique des traitements anti-hyperglycémiant dans le diabète de type 2?
Rémy Bousageon (Deux Sèvres)
- Commentaire: différences entre niveau de preuve, recommandations et pratique: quels éléments d'explication?
François Diévert (Dunkerque)

16 h 15-17 h 20: En pratique

Modérateurs: Pierre Gibelin, Rémy Bousageon

- Reprise des anticoagulants oraux après une hémorragie importante: chez qui?
Pierre Ambrosi (Marseille)
- Effets à court terme des statines
Gérald Roul (Strasbourg)
- L'aspirine revisitée: prévention des phlébites, prévention des cancers; faut-il y croire?
François Diévert (Dunkerque)
- Prévention CV secondaire: faut-il revoir BASIC?
Atul Pathak (Toulouse)

17 h 20-18 h 00: HTA: le point en 2012

Modérateurs: Gérald Roul, Atul Pathak

- Mesure de la PA hors de la présence du médecin, traitements de 1^{re} et 2^e intention: quelle recommandation pour l'hypertension artérielle (ESH, NICE, HAS, SFHTA, JNC8...)?
Pascal Poncelet (Hénin-Beaumont)
- Société européenne d'Hypertension artérielle: pourquoi les cibles de PA chez le diabétique et chez l'insuffisant rénal ont changé entre 2007 2009?
Stéphane Laurent (Paris)

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension artérielle

Mesure de la pression centrale : y a-t-il un intérêt en pratique ?

RÉSUMÉ : La pression centrale correspond à la pression artérielle mesurée directement au niveau de l'aorte. Elle est le reflet direct de la charge imposée aux organes cibles du patient hypertendu.

La mise au point de dispositifs spécifiques permet d'approcher la valeur de la pression centrale de façon non invasive. Cette mesure apporte de nombreux éléments de réflexion dans l'hypertension artérielle et permet notamment d'étudier les modifications hémodynamiques induites par les traitements antihypertenseurs.

La pression centrale présente une bonne corrélation avec l'atteinte des organes cibles et la morbi-mortalité cardiovasculaire.

La valeur additionnelle de ce paramètre reste cependant controversée en comparaison des mesures conventionnelle ou ambulatoire de la pression artérielle brachiale. Ainsi, la pression centrale reste pour l'instant un outil réservé à la recherche clinique.



→ **P.Y. COURAND, P. LANTELME**
Service de Cardiologie,
Hôpital de la Croix-Rousse, LYON.

La mesure conventionnelle de la pression artérielle (PA) brachiale obtenue par le médecin lors de sa consultation a longtemps été la pierre d'angle permettant l'évaluation du risque cardiovasculaire au cours de l'hypertension artérielle. De nombreuses études épidémiologiques ont prouvé que le niveau de PA brachiale est corrélé de façon forte, graduelle et indépendante avec les événements et la mortalité cardiovasculaires [1].

Cependant, cette technique présente deux principales limites :

>>> La première est liée au faible nombre de mesures réalisées par le médecin au cours de sa consultation, pouvant ne pas refléter la véritable pression artérielle de l'individu au cours de la journée, notamment lorsque l'effet blouse-blanche est marqué [2]. Cette première limite est résolue pour l'essentiel par la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA).

>>> La seconde limite de la mesure de la PA brachiale repose sur la modification des valeurs de la pression artérielle systolique et de la pression pulsée le long de l'arbre artériel. Leur mesure au niveau brachial peut ainsi différer substantiellement de la valeur réelle présente au niveau de l'aorte qui correspond à la contrainte supportée par les organes cibles du patient hypertendu (ventricule gauche, rein, cerveau) [3]. Les méthodes de mesure non invasive de la pression artérielle centrale se sont développées pour répondre à cette seconde imprécision.

Nous aborderons successivement la physiopathologie, la méthode de mesure et l'intérêt pronostique de la pression artérielle centrale.

Genèse de l'onde de pouls et phénomène d'amplification

A chaque systole, une onde incidente est générée au niveau de l'aorte ascendante.

Elle se propage de manière centrifuge jusqu'à la périphérie de l'arbre artériel à une vitesse qui correspond à la vitesse de propagation de l'onde de pouls (VOP). La VOP, facilement quantifiable en clinique, constitue le *gold standard* actuel pour l'évaluation de la rigidité artérielle et permet une stratification du risque chez les hypertendus [4]. La propagation antérograde de l'onde incidente va ensuite générer une multitude d'ondes réfléchies lorsqu'elle bute sur les zones de bifurcation vasculaire. Ces multiples ondes rétrogrades vont revenir en direction du cœur à la même vitesse que l'onde incidente.

L'onde de pouls en chaque point du système artériel résulte de la somme de l'onde réfléchie et des ondes incidentes.

En périphérie, la superposition des ondes est précoce, l'onde réfléchie venant se superposer à l'onde incidente lors du pic systolique; l'onde de pression résultante est donc particulièrement ample. Au niveau aortique, cette superposition peut être plus ou moins retardée, conditionnant la morphologie de l'onde de pouls. Ces constatations physiologiques expliquent ainsi le phénomène d'amplification périphérique de la pression artérielle (**fig. 1**): la PA systolique augmente progressivement le long de l'arbre artériel; la PA diastolique reste constante et la valeur de la pression pulsée augmente également. L'implication de ces ondes dans le signal de pression peut être identifiée et fournir des indices utiles à la caractérisation du système artériel (**fig. 2**). Ainsi, la pression augmentée (P2) se superpose à l'onde incidente pour déterminer le niveau de pression systolique (P1). La pression augmentée P2 représente la part de l'onde réfléchie dans le signal de pression. L'indice d'augmentation qui caractérise l'importance de ce phénomène est dépendant de nombreux paramètres dont la rigidité artérielle, les résistances vasculaires systémiques et la fréquence cardiaque. A titre d'exemple, la brady-

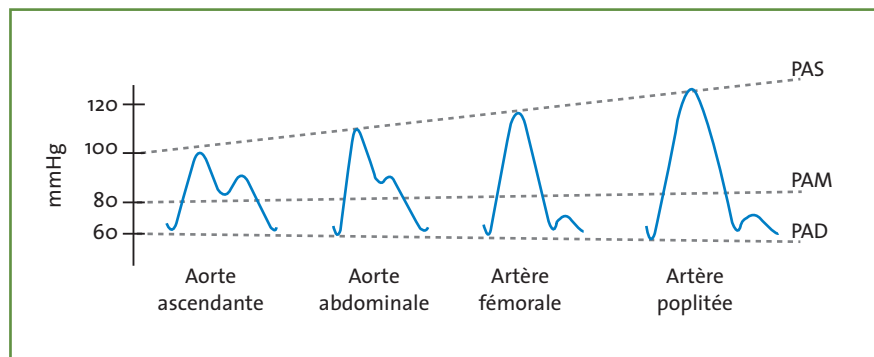


FIG. 1 : Le phénomène d'amplification artérielle (PAS : pression artérielle systolique, PAM : pression artérielle moyenne, PAD : pression artérielle diastolique).

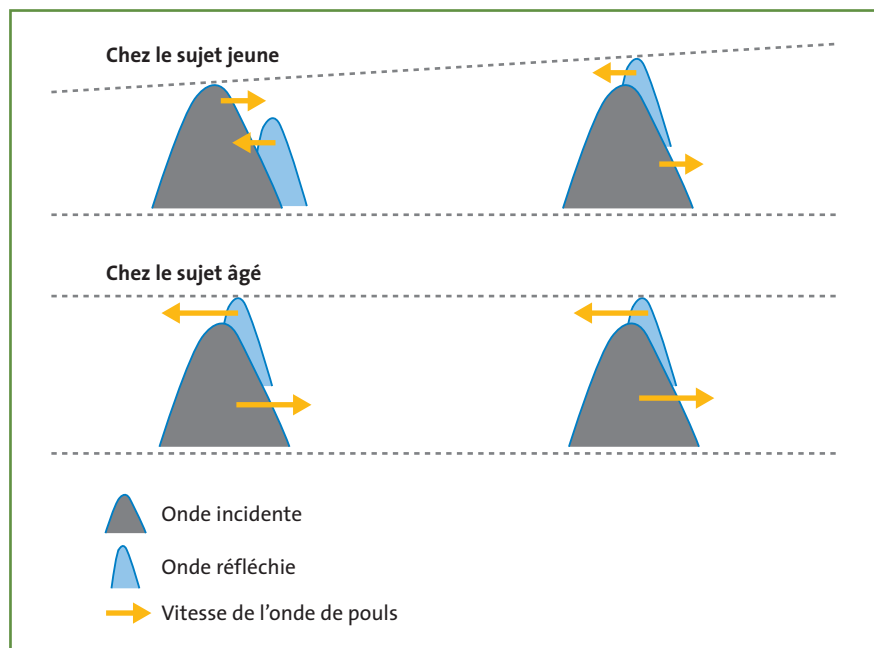


FIG. 2 : Modification de l'onde de pression artérielle et du phénomène d'amplification en fonction de l'âge. A gauche, l'onde de pression artérielle centrale i.e. aortique; à droite, l'onde de pression artérielle périphérique.

cardie entraîne un allongement absolu des différents temps du cycle cardiaque favorisant le retour précoce de l'onde réfléchie au niveau central avant la fin de la systole. Cela augmente la PA systolique centrale et diminue le phénomène d'amplification [5].

Chez les sujets jeunes, le phénomène d'amplification est particulièrement marqué, à la différence des sujets âgés.

Le vieillissement induit la perte de la compliance de l'arbre artériel responsable d'une augmentation de la rigidité des gros vaisseaux et d'une accélération de la VOP. Ce phénomène favorise un retour rapide de l'onde réfléchie sur l'onde incidente, augmentant à l'identique le pic systolique au niveau périphérique et au niveau central (**fig. 3**). De ce fait, les pressions brachiales, notamment systoliques et pulsées, sont un

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension artérielle

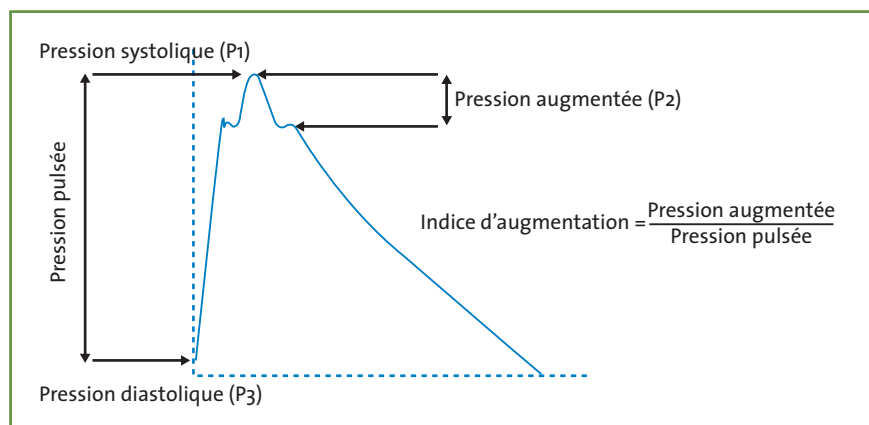


FIG. 3 : Les différents éléments constituant l'onde de pression.

bon reflet des pressions centrales chez la personne âgée (phénomène d'amplification faible), ce qui n'est pas le cas chez le jeune (phénomène d'amplification élevé). Cette notion est intéressante et explique le poids pronostique supérieur de la PA diastolique sur la PA systolique chez le sujet jeune [6].

■ Mesure de la pression centrale

La mesure de référence de la pression centrale est invasive à l'occasion d'une coronarographie ou d'un cathétérisme cardiaque gauche, ce qui en limite l'intérêt chez un patient hypertendu asymptomatique. La tonométrie d'aplanation permet une mesure de la pression centrale en plaçant un capteur en regard de l'artère radiale ou carotide. Différents dispositifs sont actuellement disponibles pour permettre la mesure non invasive de la pression centrale. Le signal obtenu est calibré à partir d'une mesure conventionnelle de la PA au niveau de l'artère humérale. Il s'agit d'une première limite à cette méthode puisque la PA mesurée au brassard peut différer de la PA réelle de plusieurs millimètres de mercure. Une fonction de transfert est nécessaire en cas de recueil de mesure de pression au niveau radial. Cet outil permet de reconstruire, à l'aide d'un algorithme,

la pression centrale à partir du signal obtenu sur l'artère radiale. La fonction de transfert induit une seconde limite à cette méthode de mesure au site radial puisque les appareils utilisés actuellement peuvent surestimer ou sous-estimer la pression centrale systolique évaluée au niveau carotidien de 7 à 11 mm de mercure [7].

■ Modifications des paramètres hémodynamiques de la PA sous traitement antihypertenseur

Plusieurs études comparatives soulignent la supériorité des antagonistes calciques de type dihydropyridiniques, des bloqueurs du système rénine-angiotensine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou sartans) et des bêtabloquants vasodilatateurs sur l'aténolol pour diminuer la PA centrale [8-10]. Ces différences de PA centrale semblent avoir une répercussion clinique.

Une étude chez des patients hypertendus à haut risque a comparé deux bithérapies anti-hypertensives, la première associant l'aténolol à un thiazidique, la seconde l'amlodipine au périndopril. La baisse de PA brachiale obtenue sous traitement est identique dans les 2 groupes, cependant le pronostic cardiovasculaire des patients traités avec l'association

IEC/inhibiteur calcique est plus favorable. La mesure de la PA centrale dans un échantillon de l'étude a montré un abaissement supplémentaire dans le groupe traité avec l'association IEC/inhibiteur calcique [11]. Cette donnée pourrait en partie expliquer le bénéfice clinique constaté.

■ Intérêt pronostique de la pression centrale

De nombreuses considérations physiologiques nous poussent à penser que la pression centrale devrait être un marqueur plus robuste que la mesure conventionnelle brachiale concernant le pronostic cardiovasculaire. La plupart des études comparant ces deux paramètres sont en faveur de la pression centrale, mais certains résultats ont cependant été contradictoires. Notamment, la PA centrale a prouvé à plusieurs reprises une corrélation supérieure à la PA brachiale concernant l'atteinte des organes cibles comme l'épaisseur intima-média [12] et l'hypertrophie du ventricule gauche [13].

Une méta-analyse récente [14] souligne que les pressions centrales systolique et pulsée prédisent de façon indépendante les événements cardiovasculaires et la mortalité toute cause. Dans ce même article, les auteurs montrent que la pression pulsée centrale présente une supériorité cependant non significative à la pression pulsée périphérique en termes de prédiction des événements cardiovasculaires. Un travail récent comparant la valeur pronostique (mortalités toute cause et cardiovasculaire) de la pression centrale à la MAPA des 24 heures n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre ces deux méthodes de mesures [15]. Les avantages combinés de la MAPA et de la mesure de la pression centrale pourront prochainement être réunis au sein d'un même dispositif de mesure grâce aux avancées technologiques actuelles. La valeur

POINTS FORTS

- ➔ La pression centrale indique le niveau de pression artérielle auquel sont exposés les organes cibles du patient hypertendu.
- ➔ La pression centrale peut être estimée de façon non invasive par tonométrie d'aplanation couplée à une fonction de transfert.
- ➔ La mesure de la pression centrale apporte des éléments de réflexion concernant la physiopathologie et la pharmacologie de l'hypertension artérielle.
- ➔ La valeur pronostique additionnelle de la pression artérielle centrale par rapport à la pression brachiale reste controversée.

pronostique ajoutée d'une MAPA de la pression centrale sur la MAPA conventionnelle sera probablement plus facile à prouver.

Et en pratique ?

Même si la pression centrale apporte des éléments importants dans la réflexion concernant la prise en charge de nos patients hypertendus, ce concept ne semble pas arrivé à maturité pour une éventuelle utilité en pratique clinique. La MAPA, présentant une valeur pronostique similaire à la pression centrale, paraît pour l'instant le meilleur moyen d'améliorer l'évaluation du niveau de PA. En marge de ce concept, la mesure de la VOP sera probablement disponible en routine dans un futur proche et permettra de mieux stratifier le risque du patient par une mesure directe de la rigidité artérielle, mais également de suivre l'efficacité de nos traitements. Ainsi, la pression centrale reste pour l'instant une mesure réservée aux services spécialisés dans l'hypertension artérielle et pourra

bénéficier notamment à un patient jeune adressé pour un bilan afin de différencier un phénomène d'amplification artériel marqué d'une véritable pression centrale élevée.

Bibliographie

1. LEWINGTON S, CLARKE R, QIZILBASH N *et al.* Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002; 360: 1903-1913.
2. PICKERING TG, SHIMBO D, HAAS D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med*, 2006; 354: 2368-2374.
3. NICHOLS WW, O'ROURKE MF. Eds. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. Fifth Edition. Oxford: Hodder Arnold; 2005: 193-213, 339-386.
4. MANCIA G, DE BACKER G, DOMINCZAK A *et al.* 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH/ESC task force on the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2007; 25: 1751-1762.
5. WILKINSON IB, MACCALLUM H, FLINT L *et al.* The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol*, 2000; 525: 263-270.
6. FRANKLIN SS, LARSON MG, KHAN SA *et al.* Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham heart study. *Circulation*, 2001; 103: 1245-1249.
7. KIPS JG, SCHUTTE AE, VERMEERSCH SJ *et al.* Comparison of central pressure estimates obtained from SphygmoCor, Omron HEM-9000AI and carotid applanation tonometry. *J Hypertens*, 2011; 29: 1115-1120.
8. DHAKAM Z, MC ENIERY CM, COCKCROFT JR *et al.* Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens*, 2006; 19: 214-219.
9. DHAKAM Z, MC ENIERY CM, BURTON T *et al.* A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens*, 2008; 26: 351-356.
10. BOUTOUYRIE P, ACHOUBA A, TRUNET P *et al.* Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension*, 2010; 55: 1314-1322.
11. WILLIAMS B, LACY PS, THOM SM *et al.* Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central blood pressure and clinical outcomes: principal results of the conduit artery function evaluation (CAFE) study. *Circulation*, 2006; 113: 1213-1225.
12. BOUTOUYRIE P, BUSSY C, LACOLLEY P *et al.* Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large artery remodeling. *Circulation*, 1999; 100: 1245-1249.
13. ROMAN MJ, OKIN PM, KIZER JR *et al.* Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the strong heart study. *J Hypertens*, 2010; 28: 384-388.
14. VLACHOPOULOS C, AZNAOURIDIS K, O'ROURKE MF *et al.* Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2010; 31: 1865-1871.
15. HUANG CM, WANG KL, CHENG HM *et al.* versus ambulatory blood pressure in the prediction of all-cause and cardiovascular mortalities. *J Hypertens*, 2011; 29: 454-459.

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

SYMPOSIUM

Journées Françaises de l'Insuffisance Cardiaque

Du post-infarctus à l'insuffisance cardiaque : rôle de l'aldostérone

La fibrose myocardique est le dénominateur commun histologique au remodelage ventriculaire gauche tant du post-infarctus du myocarde que des deux formes d'insuffisance cardiaque, systolique et diastolique. Sa prévention et sa régression constituent une nouvelle cible thérapeutique. L'aldostérone joue un rôle clef dans la genèse de la fibrose myocardique et vasculaire. En post-infarctus du myocarde, elle participe à la formation des deux types de fibroses, réparatrice et pathologique, qui sont intimement liées. Cette hormone, découverte il y a 60 ans dans le cortex surrénalien, est en fait synthétisée au niveau de nombreux tissus, notamment du cœur et des vaisseaux, où elle joue un rôle autocrine, paracrine mais également endocrine. L'angiotensine 2 endogène présente dans ces tissus ainsi que le stress oxydatif au niveau vasculaire sont les principaux facteurs à l'origine de sa synthèse. Les actions de l'aldostérone sont multiples sur le système cardiovasculaire, intervenant en dehors de la régulation de la volémie et des processus fibrotiques, au niveau de la coagulation, des processus ischémiques, des courants ioniques potassiques avec donc des effets arythmogènes. L'aldostérone participe ainsi aux différentes étapes du remodelage ventriculaire du post-infarctus, intervenant notamment à la phase très précoce du remodelage électrique, survenant dès les premières minutes après l'infarctus, qui précède le remodelage mécanique.

Expérimentalement, les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM) bloquent le remodelage méca-

nique. Les manipulations génétiques chez les rats confirment le rôle de l'aldostérone. Spontanément, chez les rats hyposécréteurs d'aldostérone ou sous l'effet de l'éplérénone chez les rats hypersécréteurs d'aldostérone, on assiste à un blocage du remodelage après un infarctus avec une diminution de l'expression des gènes du collagène de type 1 et du type 3, une cicatrice plus musculaire et moins fibreuse. Ces expérimentations animales ont révélé que les effets des ARM vont au-delà du simple blocage de l'aldostérone seule, car ils bloquent les effets de l'hyperaldostéronisme mais également de l'hypercorticisme. En effet, les glucocorticoïdes stimulent les récepteurs minéralocorticoïdes, les ARM en bloquant ces récepteurs ont une action à la fois sur l'aldostérone et sur l'excès de cortisol.

Chez l'homme, cette activation neuro-hormonale, très précoce au cours de l'infarctus, est associée à une surmortalité, tant à la phase aiguë qu'à moyen et long terme. Les taux d'aldostérone et de cortisol sont ainsi des facteurs indépendants de mortalité en post-infarctus. L'éplérénone, en post-infarctus du myocarde, diminue les taux des PIIINP, qui est un marqueur du turnover du collagène, traduisant une diminution des processus fibrotiques et une prévention du remodelage. Les effets bénéfiques des ARM ne se limitent pas au myocarde. L'administration intraveineuse de soludactone au cours d'une angioplastie primaire améliore la reperfusion coronaire. L'aldostérone intervient donc à de nombreuses étapes du remodelage ventriculaire du post-

infarctus et les ARM sont au centre de sa prise en charge thérapeutique.

En clinique, malgré les progrès de la reperfusion coronarienne, le remodelage ventriculaire reste un réel problème. En effet, l'incidence de la dysfonction ventriculaire gauche après un infarctus reste très élevée: 42 % dans le registre VALIANT, avec approximativement la moitié de formes asymptomatiques; données retrouvées par le registre français OPTIMIST. Cette dysfonction ventriculaire possède une grande valeur pronostique, l'existence de signes d'insuffisance cardiaque multiplie par 3,8 la mortalité à 6 mois dans le registre GRACE et une diminution de la fraction d'éjection est associée à une surmortalité, notamment le premier mois du post-infarctus du fait d'une majoration du risque de mort subite. Le blocage précoce des récepteurs minéralocorticoïdes diminue ce risque en prévenant notamment les arythmies. Ainsi dans l'essai EPHEBUS, l'éplérénone diminue le risque de décès notamment subit, effet particulièrement marqué au cours du 1^{er} mois où elle diminue de 31 % la mortalité totale et de 37 % le risque de mort subite. Cet effet bénéfique est d'autant plus marqué que son administration est précoce, dès le 3^e jour du post-infarctus comme l'a révélé une analyse post-hoc. Ainsi, l'éplérénone doit être administrée entre le 3^e et le 7^e jour suivant un infarctus compliqué de dysfonction ventriculaire gauche et d'insuffisance cardiaque. Deux études sont en cours, REMINDER avec l'éplérénone dont les inclusions sont terminées et ALBATROS avec la spironolactone, pour déterminer si un

blocage plus précoce dès les premiers jours pourrait être utile chez tous les patients présentant un infarctus du myocarde.

En 2011, les recommandations de l'ESC sur les SCA sans sus-décalage du segment ST ont intégré ces données, les ARM étant indiqués avec une recommandation de niveau I et de classe A en cas de dysfonction ventriculaire gauche et d'insuffisance cardiaque. En 2012, les recommandations de l'ESC sur les SCA avec sus-décalage du segment ST ont également précisé la place des ARM. Ils sont indiqués en cas d'insuffisance cardiaque modérée à sévère, avec une recommandation de niveau I et de classe B, et en cas de dysfonction ventriculaire gauche, avec une recommandation également de niveau I et de classe B, l'éplérénone ayant le niveau de preuve le plus élevé dans ces indications. Ainsi les ARM doivent être prescrits après un IDM compliqué de dysfonction ventriculaire gauche, qu'elle soit symptomatique ou non, dès le 3^e jour et probablement en fait encore plus précocement, si la fonction rénale et la kaliémie l'autorisent sous surveillance biologique stricte. La différence de niveau de preuve entre les SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST tient au fait que les auteurs des recommandations aient tenu compte ou non du contexte (les données sur l'insuffisance cardiaque) et non uniquement des résultats de l'étude EPHEMUS d'où découlent ces recommandations et dans lesquels les bénéfices de l'éplérénone étaient identiques dans ces deux sous-groupes de SCA, même si le niveau de risque et donc l'impact thérapeutique de l'éplérénone sont différents entre ces deux types de SCA. Logiquement, une seule étude d'envergure ayant été réalisée, les recommandations devraient être de niveau I et de classe B, quel que soit le type de SCA.

Les ARM font ainsi partie des classes thérapeutiques à très haut niveau de preuve, trois essais concordants, RALES, EPHEMUS et EMPHASIS, portant sur des populations très différentes mais unies par l'existence d'une dysfonction ventriculaire gauche, ayant démontré leur bénéfice. De plus, les résultats sont identiques au cours des analyses en sous-groupes de ces trois études, démontrant la très grande consistance des résultats. Les bénéfices des ARM sont en particulier retrouvés dans les sous-groupes à risque d'hyperkaliémie, sujets âgés, diabétiques et insuffisants rénaux modérés, avec une tolérance satisfaisante. De plus, ce bénéfice n'est pas secondaire à un blocage non optimal du système rénine-angiotensine, qui aurait pu être lié à la dose d'IEC ou d'ARA2 utilisée, puisque les résultats sont identiques chez les patients dont la posologie d'IEC/ARA2 est > ou < à 50 % de leur dose cible.

Bien que la tolérance des ARM ait été satisfaisante dans ces différents essais, la fréquence du syndrome cardiorénal de type 2, plus de 30 % des insuffisants cardiaques chroniques étant insuffisants rénaux, fait que les insuffisants cardiaques sont soumis à un risque d'hyperkaliémie du fait de leur maladie. Pour prévenir le risque d'hyperkaliémie induit par les ARM, qui bien que biologiquement fréquent est le plus souvent sans conséquence clinique, il faut respecter un protocole simple : contre-indication des ARM si le DFG est < 30 mL/min, demi-dose d'ARM si le DFG est < 60 mL/min, surveillance biologique stricte. En sachant que la survenue d'une hyperkaliémie sous ARM n'interdit pas la réintroduction de ces derniers après sa correction. Ainsi, les médicaments de l'insuffisance cardiaque nécessitent une surveillance de la kaliémie et de la créatininémie comme une anticoagulation par AVK impose un suivi de l'INR. Si la kaliémie est > 5,5 mmol/L

ou la créatininémie > 220 µmol/L, la posologie d'ARM doit être divisée par 2 ; si la kaliémie est > 6 mol/L ou la créatininémie > 300 µmol/L les ARM doivent être arrêtés. En cas de survenue d'une situation pouvant générer une hypovolémie par déshydratation et donc une insuffisance rénale fonctionnelle, comme des diarrhées et/ou des vomissements, les ARM doivent être transitoirement arrêtés.

En 2012, les recommandations de l'ESC ont confirmé la place des ARM dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, les ARM étant indiqués avec une recommandation de niveau I et de classe A dans l'insuffisance cardiaque systolique de stade II à IV de la NYHA. Ainsi le traitement de ce type d'insuffisance cardiaque repose sur 4 classes médicamenteuses : les IEC/ARA2, les bêtabloquants, les diurétiques et les ARM. Dans l'avenir, les indications des ARM pourraient s'élargir à l'insuffisance cardiaque diastolique, si les résultats de l'étude TOP-CAT sont positifs (ce qui est possible puisque le NHLBI qui l'a générée et en suit les résultats la laisse se poursuivre), voire à l'insuffisance cardiaque aiguë. En effet, dans l'essai EVEREST, les concentrations plasmatiques d'aldostérone à l'admission de patients hospitalisés pour décompensation possèdent une valeur pronostique à long terme, des taux élevés étant associés à une augmentation du risque de décès et de réhospitalisation. Enfin, comme l'ont été avec succès les IEC mais non les ARA2, les ARM mériteraient d'être essayés à une phase plus précoce de la maladie athéromateuse pour prévenir les complications cardiovasculaires chez les sujets à haut risque.

M. Galinier
Service de Cardiologie,
CHU Rangueil, TOULOUSE.

La double antiagrégation plaquettaire dans le STEMI : de la signification statistique à la pertinence clinique

L'utilisation d'une double antiagrégation plaquettaire est actuellement recommandée pour toutes les angioplasties primaires pour syndrome coronarien aigu. Le prasugrel et le ticagrelor ont fait la preuve de leur supériorité par rapport au clopidogrel dans de nombreux essais cliniques [1, 2].

Aux vues de ces données, l'ESC a publié de nouvelles recommandations sur la prise en charge des STEMI [3]. Le traitement antithrombotique comprend une double antiagrégation plaquettaire (classe IA) par aspirine et antagoniste du récepteur de l'ADP, associée à une anticoagulation parentérale. La dose de charge d'aspirine est de 150 à 300 mg per os (80 à 150 mg IV en cas d'impossibilité). En première intention, le choix de l'antagoniste du récepteur de l'ADP doit se porter sur le prasugrel (60 mg puis 10 mg/j en 1 prise) ou le ticagrelor (180 mg puis 90 mg/2 fois/j) (classe IB). Le clopidogrel est administré en cas de contre-indication et/ou d'indisponibilité des deux autres molécules (classe IC). Sa dose de charge est de 600 mg, suivie de 150 mg par jour durant la première semaine, puis 75 mg/j au long cours.

Plusieurs situations particulières peuvent se présenter, notamment :

- **En cas de thrombolyse**, seule l'association aspirine/clopidogrel (dose

de charge de 300 mg si ≤ 75 ans) est préconisée [4], en raison de l'absence de donnée concernant le prasugrel et le ticagrelor dans cette situation.

- **En cas de nécessité de pontage aorto-coronarien**, le risque de saignement est accru [5, 6] et doit être mis en balance avec le risque de récurrence ischémique, l'étendue de l'atteinte coronaire, le type de chirurgie. Chez un patient stable, la durée d'interruption préconisée est de 7 jours pour le prasugrel, 3 à 5 jours pour le ticagrelor 5 et 5 jours pour le clopidogrel, avec reprise dès que le risque hémorragique est jugé faible.

- **En cas de non-reperfusion**, l'association aspirine/clopidogrel (sans dose de charge) est indiquée.

La population des patients diabétiques présente un risque plus élevé de décès et de complications, par conséquent le bénéfice du prasugrel ou du ticagrelor par rapport au clopidogrel chez ces patients s'avère plus important.

Concernant la durée de double antiagrégation plaquettaire, l'aspirine est poursuivie à vie, alors que les inhibiteurs de l'ADP sont maintenus jusqu'à 12 mois après un STEMI, avec un minimum de 1 mois pour un stent nu et de 6 mois pour un stent actif.

Ces recommandations concernent notamment les patients ayant une indication formelle à une anticoagulation efficace, chez lesquels la durée de la triple thérapie antithrombotique doit être réduite afin de minimiser le risque hémorragique.

Parmi les nouveaux antiagrégants plaquettaires, on dispose des données dans la vie réelle sur l'expérience clinique en termes d'efficacité et de sécurité d'emploi pour le prasugrel qui bénéficie de plus de 3 ans d'expérience en Europe, notamment avec le registre ATACS. Ce registre allemand a inclus près de 6 000 patients entre 2009 et 2011, dont environ 2 300 ont bénéficié d'une angioplastie pour SCA ST+. Un tiers des patients a reçu une bithérapie aspirine et prasugrel. Les patients les plus âgés, ceux de petit poids, de sexe féminin ont moins souvent reçu du prasugrel.

On observe une diminution de la mortalité sous prasugrel comparé au clopidogrel (2,1 % vs 4,6 %) et une réduction des événements cardiovasculaires majeurs (2,7 % vs 5,2 %), sans augmentation des saignements majeurs sous prasugrel ; des données qui confirment le bénéfice du prasugrel et sa place de traitement de référence chez les patients STEMI.

SYMPOSIUM European Society of Cardiology

Contrôler l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est le principal facteur de risque de mortalité prématurée en Europe. Elle est responsable de plus de 7 millions de décès par an dans le monde. Sa prise en charge constitue une priorité en termes de diagnostic, de traitement et de contrôle.

L'ESH [1] recommande des objectifs tensionnels inférieurs à 140/90 mmHg et à 130/80 mmHg chez les diabétiques et les patients à haut risque cardiovasculaire. Des études épidémiologiques montrent qu'une tension normale "haute" est associée à un risque cardiovasculaire 1,8 fois plus élevé, et ce risque augmente de façon exponentielle au-delà de deux facteurs de risque. Une baisse, même faible, du niveau de pression artérielle permet de réduire celui-ci de façon significative (étude FEVER). Or, dans la plupart des pays, le contrôle tensionnel est très insuffisant chez les patients traités (34 % en Allemagne, 29 % en Angleterre, 55 % au Japon).

Les nouveaux traitements antihypertenseurs à notre disposition visent à optimiser le contrôle tensionnel et, ainsi, à réduire le risque cardiovasculaire des patients hypertendus. Parmi eux, l'olmésartan est l'ARA2 le plus efficace de sa classe dans le contrôle de l'HTA [2]. Il permet également une réduction plus importante du niveau de pression artérielle en comparaison au ramipril, au sein d'une population d'hypertendus âgés de plus de 65 ans (étude ESPORT [3]). En pratique courante, l'utilisation d'une monothérapie est souvent insuffisante et justifie le recours à des associations d'antihypertenseurs. L'ESH préconise désormais d'initier d'emblée une bithérapie antihypertensive chez les

patients à haut risque cardiovasculaire, si possible, en association fixe, afin de permettre un contrôle précoce de la pression artérielle. Les associations recommandées comprennent les diurétiques, les ARA2, les IEC et les antagonistes calciques. Ils peuvent être associés entre eux de façon indifférente (*cf. figure 1*), à l'exception des IEC et des ARA2 dont l'utilisation concomitante n'est pas conseillée (étude ONTARGET [4]). L'olmésartan, en association avec l'amlodipine, est plus efficace qu'en monothérapie [5]. Selon les études cliniques, entre 23 et 33 % des hypertendus nécessiteraient trois médicaments ou plus. Ainsi, dans l'étude TRINITY [6], la combinaison olmésartan/amlodipine/thiazidique a prouvé sa supériorité par rapport à toutes les associations comprenant deux de ces trois molécules chez les patients à haut risque cardiovasculaire. Cette trithérapie permet, à long terme, de contrôler 90,3 % des patients (étude BP-CRUSH [7]), et cela avec une bonne tolérance.

Enfin, l'observance au traitement joue un rôle clé dans la prise en charge de l'hypertendu. L'inobservance est la première cause d'échec des traitements. L'adhésion du patient doit être facilitée par la prescription de combinaisons fixes qui simplifie la prise des traitements.

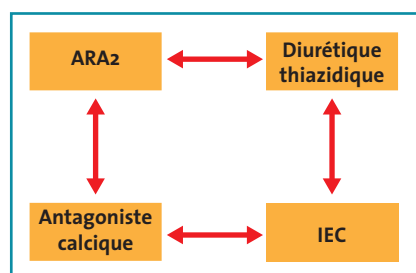


FIG. 1.

Ainsi, la prise en charge de l'HTA apparaît comme une priorité de Santé publique. Les Sociétés Françaises d'Hypertension Artérielle et Neurovasculaire ont pour objectifs de traiter et de contrôler 70 % des hypertendus en 2015.

Bibliographie

1. MANCIA G. *et al.* Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Journal of Hypertension*, 2009; 27: 2121-2158.
2. FABIA M. Antihypertensive activity of angiotensin II AT1 receptor antagonists. *Journal of Hypertension*, 2007, 25: 1327-1336.
3. MALACO E. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoximil and ramipril in elderly patients with mild to moderate essential hypertension. *Journal of Hypertension*, 2010; 28: 2342-2350.
4. YUSUF S. The ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1547-1559.
5. BARRIOS V. Olmesartan medoximil plus amlodipine increases efficacy in patients with moderate to severe hypertension after monotherapy. *Clin Drug Investig*, 2009; 29: 427-439.
6. OPARIL S *et al.* Triple therapy with olmesartan medoximil, amlodipine besylate and hydrochlorothiazide in adult patients with hypertension. *Clinical therapeutics*, 2010; 32: 1252-1269.
7. WEIR M *et al.* A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoximil ± hydrochlorothiazide. *The Journal of Clinical Hypertension*, 2011; 13: 404-412.

F. Pontnau
Hôpital Saint-Joseph-PARIS
Compte rendu d'un symposium
organisé par les Laboratoires
Daiichi Sankyo dans le cadre de l'ESC.

L'ère des nouveaux traitements anticoagulants : réussites et challenges

Les antivitamines K (AVK) sont largement prescrites, mais présentent des inconvénients, notamment en termes de surveillance et d'adaptation de posologie, rendant leur utilisation sous-optimale. Il existe donc une réelle place pour les nouveaux anticoagulants oraux dont les avantages sont une administration à dose fixe, sans nécessité de suivi biologique et avec peu de risques d'interactions médicamenteuses. Parmi eux, le dabigatran (inhibiteur direct de la thrombine), le rivaroxaban et l'apixaban (inhibiteurs du facteur Xa), sont devenus des molécules de choix, en première intention.

Sur la base de l'étude RE-LY [1], l'AHA recommande désormais le dabigatran (classe IB), comme alternative à la warfarine, dans la prévention du risque thrombo-embolique lié à la FA non valvulaire [2]. L'ESC place les nouveaux anticoagulants au même rang que les AVK (classe IA) dans la FA non valvulaire avec score CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 [3]. Il en est de même, mais avec un niveau IIaA, pour un score CHA₂DS₂-VASC à 1. Le choix entre les différentes molécules doit tenir compte de plusieurs paramètres: le patient et sa compliance (la monoprise étant associée à une meilleure compliance), l'initiation ou la poursuite d'un traitement AVK avec difficultés d'équilibre de l'INR, tout en restant très prudent chez les patients bien équilibrés.

L'émergence des nouveaux anticoagulants oraux nous met face à d'autres

responsabilités, comme la prise en charge d'un surdosage et/ou d'un accident hémorragique, la gestion périopératoire du traitement en cas de chirurgie programmée ou urgente, l'encadrement d'une cardioversion, l'adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale, sans oublier l'éducation et le suivi des patients. Dans cette optique, l'EHRA (*European Heart Rhythm Association*) élabore des recommandations pratiques sur l'usage de ces nouveaux anticoagulants, dont la parution est prévue fin 2012. Des questions restent en suspens concernant la compliance prévisible à ces traitements, le monitoring de l'hémostase, le développement d'antidotes spécifiques.

L'edoxaban est le dernier né des inhibiteurs directs du facteur Xa. Il se caractérise par une biodisponibilité orale de 62 %, une absorption rapide en monoprise quotidienne orale (pic après 1 à 2 heures), une excrétion rénale de 35 %, une demi-vie de 8 à 10 heures, peu d'interactions alimentaires mais une interaction avec les inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp). Des essais de phase 3 sont en cours, notamment l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, étude de non-infériorité par rapport à la warfarine dans la prévention des embolies systémiques liées à la FA non valvulaire. Il s'agit de la plus grande étude réalisée dans la FA auprès de 21105 patients, pour l'essentiel à risque intermédiaire (score CHA₂DS₂-VASC ≥ 3 pour 52 % d'entre eux). Deux schémas d'admini-

stration sont évalués en fonction du poids, de la fonction rénale et de la prise d'inhibiteurs de la P-gp: faible dose (30 mg/j) ou forte dose (60 mg/j) à la randomisation, avec possibilité d'ajustement des doses après randomisation et tout au long de l'essai en cas d'évolution des paramètres, ce qui est une des spécificités unique de l'étude ENGAGE dans laquelle au total 3 doses d'edoxaban seront testées (de 15 à 60 mg/j).

Parallèlement, trois agents prothrombotiques (Novoseven, Feiba, PPSB-HT) ont été testés chez le rat avec un effet de réversibilité dose-réponse, et sont en cours de recherche chez l'humain.

*F. Pontnau
Hôpital Saint-Joseph-PARIS
Compte rendu d'un symposium
organisé par les Laboratoires
Daiichi Sankyo dans le cadre de l'ESC.*

Bibliographie

1. CONNOLLY SJ. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1139-1151.
2. WANN L. ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 1330-1337.
3. CAMM J *et al.* 2012 Focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2012, doi: 10.1093.

L'information du patient est obligatoire même en cas de geste indispensable. Sa seule absence constitue un préjudice



→ **B.X. CAILLAUX**
Cabinet de Cardiologie,
DIJON.

Les faits

M. Z a subi le 20/4/2001 une adénomectomie prostatique par le Dr X, indication non discutée en raison de la taille de l'adénome et du retentissement imposant un port de sonde urinaire permanente. L'intervention se déroule sans problème

M. Z se plaint d'impuissance postopératoire et reproche au Dr X l'absence d'information. Debouté en première instance et rejeté en appel devant la Cour d'appel de Bordeaux le 9 avril 2008, le patient se pourvoit en cassation.

Arrêt de la première chambre civile de la Cour de cassation du 3 juin 2010

Vu les articles 1382 du code civil,
– Attendu qu'il résulte de ces textes que toute personne a le droit d'être informée, préalablement aux investigations, traitements ou actions de prévention, des risques inhérents à ceux-ci et que son consentement doit être recueilli, hormis le cas où son état rend nécessaire une intervention thérapeutique à laquelle elle n'est pas à même de consentir.
– Attendu que le non-respect du devoir d'information cause à celui auquel l'information était légalement due **un préjudice que le juge ne peut laisser sans réparation.**

L'arrêt retient qu'il n'existait pas d'alternative à l'adénomectomie eu égard au danger d'infection que faisait courir la sonde vésicale et qu'il est peu probable que M. Z, dûment averti des risques d'impuissance qu'il encourait du fait de l'intervention, aurait renoncé à celle-ci. La Cour de cassation casse donc et annule l'arrêt du 9/4/2008 et renvoie devant la Cour d'appel de Toulouse.

L'information du patient

Article L 1111-2 du code de Santé publique (Loi 4 3 2002) : Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé; cette information porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éven-

tuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles qu'ils comportent ainsi que sur les autres solutions possibles et leurs conséquences prévisibles en cas de refus. Lorsque, postérieurement à l'exécution des actes, des risques nouveaux sont identifiés, la personne concernée doit en être informée, sauf en cas d'impossibilité de la retrouver.

Cette information recouvre non seulement les risques connus de décès et d'invalidité, mais les risques fréquents ou graves de façon générale. Sont exclus les risques exceptionnels (inf. à 1/1 000!!!!)

L'information incombe à tout professionnel de santé dans le cadre de ses compétences et dans le respect des règles professionnelles qui lui sont applicables. Seule l'urgence ou l'impossibilité d'informer peuvent l'en dispenser. L'information est délivrée au cours d'un entretien **individuel**. Le devoir du médecin dépasse d'ailleurs la simple obligation d'information, pour se doubler d'un véritable devoir de conseil.

Dans le cas d'un acte effectué à la demande d'un praticien et réalisé par un autre, coronarographie ou ablation de flutter par exemple, l'information doit être donnée par le prescripteur et par le réalisateur de l'acte. En cas de litige, il appartient au professionnel d'apporter la preuve que l'information a été délivrée à l'intéressé, sans pour autant que soit exigée la signature d'un document spécifique.

En pratique

L'information est fondamentale et permanente; elle a pour but de donner les éléments de choix au patient pour qu'il prenne sa décision. **Il n'y a pas de secret médical entre un médecin et son patient.**

Il existe des exceptions au devoir d'information :

- l'urgence vitale;
- l'impossibilité : coma, déficience intellectuelle, affection neurologique ou psychiatrique (informer la famille, les ayants droit, une personne de confiance);

– l'intérêt du patient : en cas de fragilité émotionnelle, psychique avec un risque de mauvaise réaction préjudiciable au traitement ou au geste;

– refus du patient, souvent compliqué surtout quand il refuse également de signer un document attestant son refus d'être informé (intérêt des témoignages de l'entourage).

Les supports de l'information sont multiples :

- entretiens itératifs lors des consultations, mots dans le dossier, dessins;
- fiches des sociétés savantes, montrées,

expliquées et éventuellement signées. La signature n'est pas obligatoire mais beaucoup plus pratique et confortable pour le praticien;

– lettres adressées en plusieurs exemplaires aux médecins traitants, différents correspondants et patients eux-mêmes où il est question de l'information sur les risques.

Conclusion

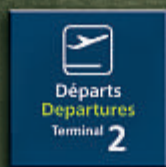
Informez, informez, informez, il en restera toujours quelque chose...

www.realites-cardiologiques.com

The screenshot shows the homepage of the website www.realites-cardiologiques.com. The browser address bar displays the URL. The page features a navigation menu with categories like Accueil, Dossiers, Articles, Revue de presse, Formation, Congrès, Passerelles, Patrimoine, and Histoire. A main article titled 'Editorial : TAVI : Développement, situation actuelle et perspectives' is highlighted. Other articles include 'Où en est-on de la houcle fermée?' and 'Logiciels de calcul des glucides : intérêts et limites'. A search bar is located in the top right. A public notice for INEGY is also visible.

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

Une avancée dans l'inhibition plaquettaire



Lors de la phase d'entretien
du traitement.

 **Efient**[®]
prasugrel 10_{mg}
comprimé pelliculé



VOTRE DÉCISION, LEUR AVENIR

EFIENT[®] 10 mg, comprimés pelliculés (prasugrel). FORME ET PRÉSENTATION⁽¹⁾: EFIENT[®] 10 mg, comprimés pelliculés. **COMPOSITION⁽¹⁾:** Chaque comprimé contient 10 mg de prasugrel (sous forme de chlorhydrate). Excipient à effet notoire: lactose. **INDICATION:** Efient[®], en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu (c'est -à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée. Pour plus d'informations, voir rubrique Pharmacodynamie. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION⁽¹⁾:** Voie orale. Initiation par une dose de charge de 60 mg puis dose d'entretien de 10 mg par jour en association à de l'acide acétylsalicylique (75 à 325 mg par jour). L'arrêt prématuré de tout antiagrégant plaquettaire, y compris Efient[®], pourrait entraîner un risque accru de thrombose, d'infarctus du myocarde ou de décès dû à la maladie sous-jacente. Un traitement allant jusqu'à 12 mois est recommandé, à moins qu'un arrêt d'Efient[®] soit cliniquement indiqué. **Patients ≥ 75 ans:** utilisation en général déconseillée car sensibilité accrue de survenue d'un saignement. Si après évaluation attentive du rapport bénéfice /risque individuel par le médecin prescripteur, le traitement est jugé nécessaire, alors une dose d'entretien réduite de 5 mg doit être prescrite après une dose de charge de 60 mg. Données sur la dose à 5 mg reposent seulement sur de la pharmacodynamie / pharmacocinétique, pas de données de tolérance disponibles. **Patients < 60 kg:** dose de charge de 60 mg suivie de 5 mg par jour. Dose d'entretien de 10 mg non recommandée car risque accru de saignement chez ces patients. Efficacité et sécurité de la dose à 5 mg non évaluées de manière prospective. Insuffisance rénale et insuffisance hépatique légère à modérée: pas d'ajustement posologique nécessaire mais expérience théra-

peutique limitée. **Enfants et adolescents:** non recommandé en l'absence de données. CTJ: 1,85 €. **CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Saignement pathologique avéré. Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI⁽¹⁾:** Risque de saignement: • l'utilisation chez les patients à risque accru de saignement (en particulier, les patients: ≥ 75 ans, ayant tendance à saigner facilement, < 60 kg, recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement tels que anticoagulants, clopidogrel, AINS, fibrinolytiques) ne doit être envisagée que si les bénéfices en termes de prévention des événements ischémiques sont jugés supérieurs au risque de saignements graves. • Utilisation avec précaution chez les patients insuffisants rénaux et insuffisants hépatiques modérés. • Informer les patients que tout saignement inhabituel doit être rapporté à leur médecin. **Chirurgie:** Efient[®] doit être arrêté 7 jours avant l'intervention si un effet anti-agrégant plaquettaire n'est pas souhaité. **Réactions d'hypersensibilité incluant angioedème** rapportées chez les patients recevant Efient[®] y compris des patients avec des antécédents de réaction d'hypersensibilité au clopidogrel; surveillance recommandée sur ce risque chez les patients avec une allergie connue aux thienopyridines. **Purpura thrombocytopénique thrombotique:** des cas ont été rapportés avec Efient[®]. **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES⁽¹⁾:** anticoagulants, clopidogrel, AINS, fibrinolytiques. **FECONDITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT⁽¹⁾:** Efient[®] ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus. Non recommandé pendant l'allaitement. **EFFETS INDESIRABLES⁽¹⁾:** Fréquents: anémie, hématome, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale, éruption cutanée, ecchymose, hématurie, hématome au site de ponction vasculaire, hémorragie au site de

ponction, contusion. **Peu fréquents:** hypersensibilité incluant angioedème, hémorragie oculaire, hémoptysie, hémorragie rétro-péritonéale, hémorragie rectale, hématochézie, gingivorragie, hémorragie post-procédurale. **Rares:** thrombocytopénie, hématome sous-cutané. **Fréquence inconnue:** Purpura thrombocytopénique thrombotique. **PHARMACODYNAMIE⁽¹⁾:** inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine, code ATC: B01AC22. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE⁽¹⁾:** **LISTE I. INFORMATIONS ADMINISTRATIVES/PRISE EN CHARGE⁽¹⁾:** EU/1/08/503/016 : EFIENT[®] 10 mg, comprimés pelliculés - Plaquettes thermoformées (alu) - Boîte de 30 comprimés pelliculés - Voie orale - CIP 34009 398 796 9 7 - Prix: 55,41 € - Remb. Séc. Soc. 65% et agréé Collect. EU/1/08/503/013: EFIENT[®] 10 mg, comprimés pelliculés - Plaquettes thermoformées (alu) - Boîte de 90 x 1 comprimé pelliculé - Voie orale - CIP 34009 574 530 2 2 - Agréé Collect. • **Date de dernière révision: 24 octobre 2011.** • Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché: Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Pays-Bas. • LILLY FRANCE SAS, 13 rue Pagès, 92158 Suresnes Cedex. Tél.: 01.55.49.34.34. Information médicale et Pharmacovigilance (Centre d'expertise européen): Tél. 01.55.69.82.16 ou (n° vert): 0 800 100 320. DAIICHI SANKYO FRANCE S.A.S., 1 rue Eugène et Armand Peugeot, 92508 Rueil-Malmaison Cedex. Tél.: 01.55.62.14.60 ⁽¹⁾ Pour une information complète, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site internet de l'Afssaps. Lilly France - S.A.S au capital de 358 511 701 € - R.C.S. Nanterre 609 849 153. DAIICHI SANKYO France - S.A.S. au capital de 7 182 320 € - R.C.S. Nanterre 382 677 144. EFIENT[®] 10mg_MLA_version1-décembre2011

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

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

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

