

Le Billet du mois de F. Diévert

Comment éliminer les fausses HTA résistantes ?

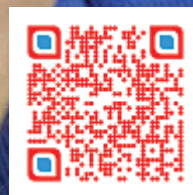
Cardiopathies congénitales chez l'adulte : où chercher un conseil ?

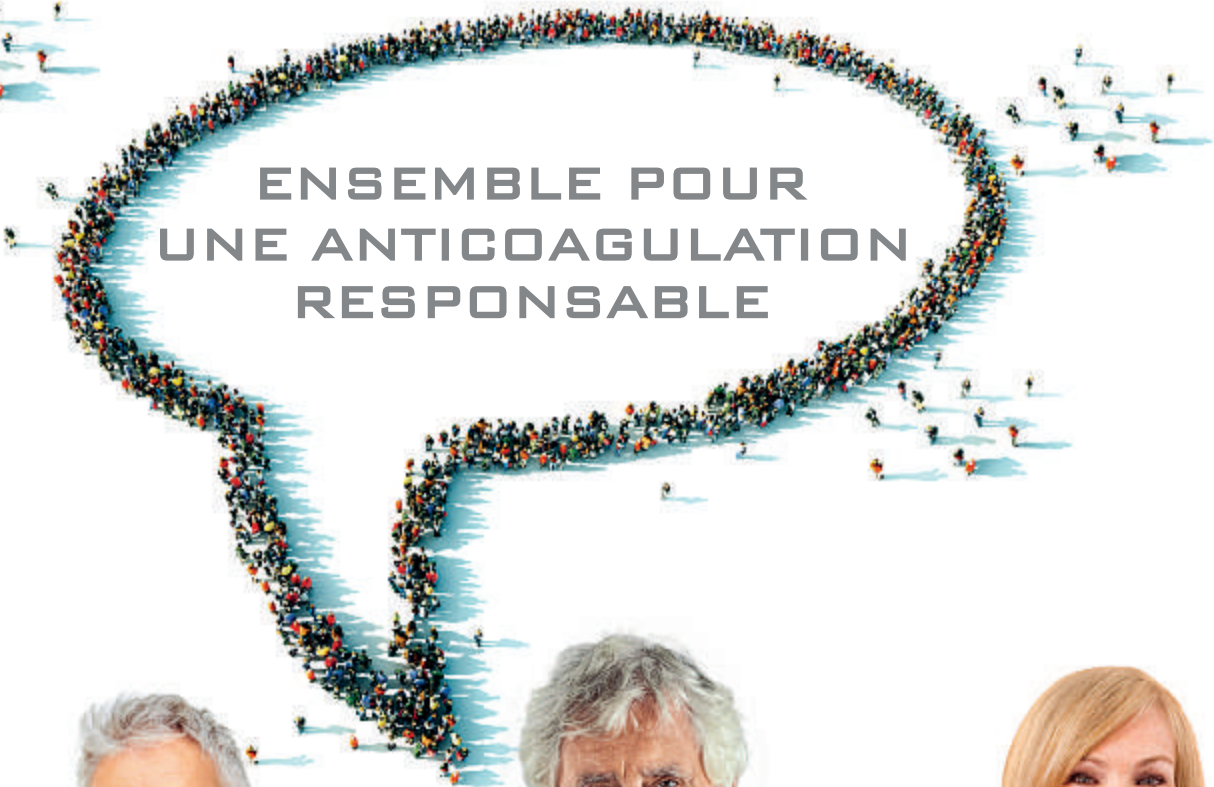
AVC ischémique : quelle prise en charge à la phase aiguë ?

Nouvelles techniques d'étude de la FEVG

Sclérose aortique : un marqueur de risque CV ?

Bénéfice clinique net des AOD dans la FA non valvulaire





ENSEMBLE POUR UNE ANTICOAGULATION RESPONSABLE



ENSEMBLE POUR UNE ANTICOAGULATION RESPONSABLE

BOEHRINGER INGELHEIM MALADIES THROMBOEMBOLIQUES

Boehringer Ingelheim, présent depuis plus de 25 ans dans les maladies thromboemboliques, poursuit son action aujourd'hui à travers une charte d'engagement comportant 5 piliers :

R Répondre aux besoins thérapeutiques,

D Développer les expertises,

C Connecter les expériences,

D Diffuser les connaissances,

S Soutenir les médecins et leurs patients.



**Boehringer
Ingelheim**

BILLET DU MOIS

Faut-il dire : il a subi une angioplastie ? Ou plutôt, il a bénéficié d'une angioplastie ?

“La rédaction scientifique diffère de la rédaction littéraire. La culture littéraire et la formation scolaire ont imprégné la rédaction scientifique : elles lui ont probablement nui.”

In : M. Huguier, H. Maisonneuve et al. La rédaction médicale. Doin 1992.

Que faut-il dire ou écrire : subir une angioplastie coronaire ? Ou plutôt, bénéficier d'une angioplastie coronaire ? Et pour un pontage coronaire ? Et pour une radiographie thoracique ? Que choisiriez-vous ? Ou, quelle expression avez-vous l'habitude d'utiliser ? Et pourquoi l'une plutôt que l'autre ? Voici l'exemple de l'évolution d'un médecin sur ce thème, lors des 25 dernières années.



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

“Bénéficier” n’est-il pas plus valorisant que “subir”, pour mettre en avant les bienfaits que procure la médecine ?

À la fin des années 1980, ce médecin, jeune interne en médecine, ne savait pas s'il fallait écrire *“un patient subit ou bénéficie d'une angioplastie”*. Il constatait simplement que les médecins utilisaient soit l'une, soit l'autre expression. Mais, heureusement, lors du staff de cardiologie du CHU où il effectua son premier semestre d'interne, le chef de service dicta une lettre à haute voix à la secrétaire. Ce grand patron débuta une de ses phrases par ces mots : *“le patient a donc subi une angioplastie...”*. Il hésita, puis se reprit et dicta : *“non, écrivez plutôt, le patient a donc bénéficié d'une angioplastie...”*. Il se retourna alors vers les chefs de clinique, les internes et les externes et leur dit : *“il faut toujours donner une image favorable et valorisante de la médecine et considérer qu'un patient bénéficie d'un traitement et non qu'il le subit...”*.

Et, pendant des années, le médecin formé à ce concept écrivit : *“le patient a bénéficié d'une angioplastie, d'un pontage, d'un scanner, d'une radiographie thoracique, d'un traitement par...”*.

Et il fut conforté dans sa façon de penser et d'écrire par la lecture de certains textes administratifs. Ainsi, par exemple lorsqu'il lut les indications officielles du clopidogrel, il constata qu'il était bien écrit, entre autres : *“le clopidogrel est indiqué chez les patients adultes souffrant d'un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent...”*.

BILLET DU MOIS

Ainsi, la façon d'envisager le problème est simple, et somme toute logique : le patient souffre d'une maladie mais il bénéficie d'un traitement.

“Subir” n'est-il pas plus adapté en montrant que le médecin prend en compte la souffrance du patient ?

À la fin des années 1990, le relecteur, non médecin, d'un article soumis pour publication à une revue française, lut la phrase suivante *“le patient a donc bénéficié d'une angioplastie...”* et aussitôt, machinalement, il la corrigea en écrivant *“le patient a donc subi une angioplastie...”*. Interrogé directement sur ce changement par notre médecin devenu rédacteur d'articles, le correcteur lui répondit *“ayant déjà eu un problème cardiaque et ayant eu une dilatation, je peux vous dire qu'on subit une angioplastie et non pas qu'on en bénéficie...”*.

Marqué par cette remarque, le médecin modifia alors son attitude et, prenant conscience des valeurs du patient, il se mit à écrire : *“le patient a subi une angioplastie, un pontage, un scanner, une radiographie thoracique, un traitement par...”*.

Le mieux n'est-il pas d'établir une échelle de valeurs ?

Le médecin s'était donc mis à écrire “subir” pour qualifier tous les actes médicaux effectués chez ses patients. Mais, un jour, un de ses confrères lui fit une remarque : *“n'est-ce pas un peu risible d'écrire qu'il a subi une radiographie thoracique. Subir un pontage je veux bien, mais SUBIR une radiographie thoracique, quand même???”*.

À la fin des années 2000 et au terme de ces expériences successives, le médecin a fini par penser qu'il avait enfin trouvé la solution.

Désormais, lorsqu'il juge que l'examen et/ou le traitement est peu invasif, peu traumatisant, il dit et écrit : *“le patient a bénéficié d'une radiographie thoracique, d'une angioplastie coronaire, d'un remplacement valvulaire aortique par voie percutanée”*. Mais, lorsqu'il juge que cela doit être traumatisant, il dit et écrit : *“le patient a subi un pontage coronaire, un remplacement valvulaire aortique chirurgical...”*. Il pense en effet qu'un traitement qu'il juge peu traumatisant est bénéfique et valorise la médecine, mais qu'au-delà d'un certain niveau de traumatisme, le patient ne peut qu'en souffrir et qu'il subit donc un traumatisme. Dans ces cas, il est donc préférable de choisir le mot “subir”.

Mais, choisir entre “subir” et “bénéficier”, est-ce bien la bonne question ?

En lisant les lignes ci-dessus, ce qu'il faut comprendre c'est qu'à tout moment, la question du choix entre “subir” ou “bénéficier” est celle d'un **choix normatif**. C'est-à-dire celle du choix d'une valeur par rapport à une autre, d'une norme par rapport à une autre. Et ce choix va être différent selon le point de vue choisi : valoriser la médecine, prendre en compte ce que l'on pense être le ressenti du patient...

Or, le médecin n'a pas à porter de jugement, n'a pas à affecter un acte ou un traitement d'une valeur qui est la sienne ou celle qu'il souhaite transmettre ou celle qu'il suppose être celle du patient ou... **Le médecin se doit de rester neutre et se doit de ne pas influencer les valeurs et préférences du patient ou d'un autre médecin.**

C'est le patient qui estime, selon ses valeurs et préférences, s'il bénéficie ou subit un traitement ou un examen, et le médecin n'a pas à juger ou influencer cette estimation. Ainsi, certains patients estiment que de prendre un traitement est un problème parce que socialement le traitement est le stigmate d'un handi-

cap – ce que le patient refuse de laisser apparaître – il juge donc qu'il subit un préjudice et donc qu'il subit le traitement. Inversement, un autre patient sera heureux de prendre un traitement, et le prendra même de façon ostentatoire lors des repas familiaux, le traitement marquant pour lui son nouveau statut social valorisant : il est malade et il faut le respecter comme tel. En quoi un médecin peut-il juger et préjuger des valeurs qu'un patient affecte au traitement qu'il reçoit ? En quoi doit-il les qualifier ou les influencer ?

Le médecin ne devrait donc pas utiliser des mots exprimant une valeur mais utiliser des mots neutres. Il devrait ainsi dire et écrire : *“le patient a eu une angioplastie, a eu un infarctus du myocarde, a eu une radiographie thoracique”*. Cette façon de faire est concise, factuelle et respecte la neutralité que doit adopter le médecin.

De même, un texte administratif n'a pas à porter de jugement. Il doit être factuel et concis. Ainsi, un texte d'AMM devrait être écrit comme suit : *“Le clopidogrel est indiqué chez les adultes ayant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris ceux ayant une angioplastie coronaire avec pose de stent”*.

En pratique : poser la bonne question, celle derrière la question

Ainsi, la question du choix entre “subir” et “bénéficier” ne devrait pas se poser, tant dans la pratique que dans la rédaction médicale. La vraie question est en fait : **un médecin doit-il porter un jugement de valeur ?** Dès lors qu'il ne doit pas porter de jugement de valeur, il doit éviter d'utiliser certaines expressions.

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

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 J.M. 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 Lorigeril, 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. Girel, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau,
Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon,
Pr L. Hittinger, Pr B. Iung, Pr Y. Juillière,
Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt,
Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loison,
Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer,
Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad,
Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut,
Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama,
Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas,
Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman,
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont,
Dr J.M. Foulst, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Pr 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. Massouire, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice,
Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen,
Dr O. Paziand, Dr F. Philippe,
Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter,
Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli,
Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

CONSEILLER SCIENTIFIQUE

DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. 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 : info@performances-medicales.com

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Le Fur, C. Le Barbé

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

J. Delorme

CHEF PROJET WEB

J. Nakache

IMPRIMERIE

Impression : bialec – Nancy
95, boulevard d'Austrasie
CS 10423 – 54001 Nancy cedex
Commission Paritaire : 0117 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 2^e trimestre 2014



#301

Mai/Juin 2014

➡ BILLET DU MOIS

- 3** Faut-il dire : il a subi une angioplastie ?
Ou plutôt, il a bénéficié d'une angioplastie ?
F. Diévert

➡ REVUES GÉNÉRALES

- 6** Comment éliminer les fausses HTA résistantes ?
T. Denolle
- 10** AVC ischémique : prise en charge à la phase aiguë
A. Léger
- 16** Quand et comment rechercher une cause surrénalienne à une hypertension artérielle ?
J. Amar
- 20** Nouvelles techniques d'étude de la fonction ventriculaire gauche
E. Donal
- 24** Sclérose aortique : marqueur de risque cardiovasculaire ?
D. Mohty

➡ MISE AU POINT

- 30** Quel est le bénéfice clinique net des anticoagulants oraux dans la fibrillation atriale non valvulaire ?
L. Fauchier

➡ REPÈRES PRATIQUES

- 35** Où chercher des références ou un conseil pour des cardiopathies congénitales chez l'adulte ?
M. Ladouceur, E. Barre, L. Iserin

➡ SYMPOSIUM

- 38** Nouvelles perspectives dans le traitement anticoagulant par voie orale
F. Picard
- 41** Les anticoagulants oraux : quels enjeux dans la pratique courante ?
F. Picard

Un bulletin d'abonnement est en page 23.
Photo de couverture : DR.
Un encart jeté BEFIZAL – Laboratoire ARROW est
routé avec ce numéro.

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension artérielle

Comment éliminer les fausses HTA résistantes ?

RÉSUMÉ : Alors que de nouvelles techniques non médicamenteuses (dénervation rénale, stimulation du baroréflexe) sont proposées comme une alternative à la spironolactone à faible dose en 4^e intention dans le traitement de l'HTA résistante, il convient préalablement d'éliminer une fausse HTA résistante.

Cela nécessite de suivre un algorithme décisionnel qui commence par vérifier que la prescription comporte bien une trithérapie antihypertensive à posologie optimale, puis de s'assurer de la bonne observance des traitements, de mesurer la PA en dehors du cabinet médical par automesure ou MAPA et enfin de rechercher une HTA secondaire, un facteur ou une substance à action vasopressive et/ou proposer d'autres associations de médicaments.

Une fois toutes ces étapes effectuées, on s'aperçoit que l'HTA essentielle résistante vraie est une entité rare.



→ T. DENOLLE

Hôpital Arthur-Gardiner, DINARD.

Définir une HTA comme résistante se justifie par l'augmentation de l'atteinte des organes cibles et du risque cardiovasculaire et rénal observée chez ces patients et la nécessité de leur proposer une prise en charge adaptée pouvant aller jusqu'aux nouvelles techniques non médicamenteuses : dénervation rénale ou stimulation du baroréflexe carotidien. La découverte d'une HTA résistante s'accompagne en effet d'une probabilité augmentée de près de 50 % de présenter un AVC sur une période de 3,8 ans par rapport aux patients dont l'HTA est bien contrôlée.

Alors, qu'appelle-t-on une HTA résistante ?

Suivant les recommandations, la définition est plus ou moins stricte. Elle se limite à une PA au-dessus de l'objectif tensionnel malgré une trithérapie antihypertensive à dose optimale pour l'AHA en 2013, à une HTA dont la PA est supérieure à 140/90 mmHg malgré une stratégie thérapeutique incluant

une modification appropriée du mode de vie et une trithérapie incluant un diurétique et deux autres classes d'anti-hypertenseurs à dose adéquate pour l'ESC/ESH 2013 [1]. La définition de la Société Française d'HTA (SFHTA) en décembre 2013 [2] est la plus précise et la plus stricte, définissant une HTA résistante comme une HTA non contrôlée en consultation (PA $\geq$ 140/90 mmHg chez un sujet de moins de 80 ans ou PAS $\geq$ 150 mmHg chez un sujet de plus de 80 ans) et confirmée par une mesure en dehors du cabinet médical (automesure ou mesure ambulatoire de la pression artérielle, **tableau 1**) malgré une stratégie thérapeutique comprenant des règles hygiéno-diététiques adaptées et une trithérapie antihypertensive depuis au moins 4 semaines, à dose optimale, incluant un diurétique. Les patients qui sont finalement équilibrés sous au moins une quadrithérapie sont classés comme ayant une HTA résistante contrôlée.

La prévalence de l'HTA résistante est donc très variable, selon la définition utilisée et la population étudiée. Dans une étude récente rétrospective,

PA clinique $\geq 140/90$ mmHg chez un sujet de moins de 80 ans, PAS ≥ 150 mmHg chez un sujet de plus de 80 ans.

Et

Automesure tensionnelle : PA $\geq 135/85$ mmHg et/ou MAPA $\geq 130/80$ mmHg sur 24 h ;
 $\geq 135/85$ mmHg en période diurne ;
 $\geq 120/70$ mmHg en période nocturne.

TABLEAU I : Confirmation d'une HTA résistante.

la prévalence passe de 30,9 % si l'on considère comme "résistants" les patients non contrôlés sous une trithérapie ou contrôlés sous une quadrithérapie, à seulement 3,4 % si l'on prend comme définition une HTA non contrôlée malgré 3 médicaments à dose maximale comprenant un diurétique [3]. Avec la définition récente de la SFHTA, il est probable que la prévalence de l'HTA résistante soit encore nettement inférieure. Or, cela est très important car, pour l'instant, en France, la dénervation rénale n'est indiquée que chez les hypertendus essentiels, résistant à une quadrithérapie comprenant un diurétique et 25 mg/j de spironolactone, avec une PAS clinique > 160 et/ou une PAD clinique > 100 mmHg, une automesure ou une MAPA d'activité $> 135/85$ mmHg et une anatomie des artères rénales compatible avec la technique [4]. La prévalence de ces patients susceptibles de bénéficier d'un geste de dénervation rénale est alors inférieure à 1 %, ce qui explique que la plupart de la cinquantaine de centres français qui se sont lancés récemment dans cette technique peinent à trouver les patients... Il est en effet demandé à ces centres de sélectionner les patients en éliminant toutes les fausses HTA résistantes qui ne justifient pas d'un geste de dénervation rénale.

Comment éliminer les fausses HTA résistantes ?

Les recommandations de l'ESH/ESC, du NICE, de l'AHA et la recommandation 2013 de la SFHTA sur la prise en charge de l'HTA préconisent devant la

découverte d'une HTA résistante à une trithérapie :

- de vérifier que la prescription comporte bien une trithérapie antihypertensive à posologie optimale ;
- de s'assurer de la bonne observance des traitements ;
- de mesurer la PA en dehors du cabinet médical par automesure ou MAPA ;
- de demander un avis auprès d'un spécialiste de l'HTA afin de rechercher une HTA secondaire et/ou proposer d'autres associations de médicaments antihypertenseurs.

Il apparaît ainsi que les trois premières étapes devraient plutôt être du ressort du médecin généraliste, le spécialiste de l'HTA n'intervenant que secondairement. Néanmoins, le cardiologue, spécialiste le plus souvent sollicité pour ces patients comme cela a été montré dans une étude coordonnée en Bretagne par l'Assurance Maladie [5], doit vérifier que chacune de ces étapes a bien été effectuée.

1. Vérifier que la prescription comporte une trithérapie antihypertensive à posologie optimale

Lorsque l'objectif tensionnel n'est pas atteint avec l'utilisation d'une bithérapie optimale, il est nécessaire d'associer une 3^e classe d'antihypertenseur. Le choix des antihypertenseurs composant la trithérapie n'a pas été évalué. Il n'a pas été réalisé d'essai randomisé comparant différentes trithérapies pour le traitement de l'HTA résistante.

L'AHA souligne que le choix d'une trithérapie est empirique et se fonde sur

le contexte clinique et le mécanisme d'action des différentes classes d'antihypertenseurs. L'ESC et l'ESH estiment que les quatre classes d'antihypertenseurs (diurétiques, inhibiteurs du système rénine-aldostérone (SRA), bêtabloquants, inhibiteurs calciques) peuvent être utilisées. La SFHTA en décembre dernier, comme le NICE britannique en 2011, dans leurs recommandations sur l'HTA résistante, conseillent que la trithérapie comporte, outre un diurétique thiazidique, un bloqueur du SRA (ARA2 ou IEC) et un inhibiteur calcique. D'autres classes pharmacologiques sont à utiliser en cas d'intolérance ou d'indications préférentielles. Dans l'HTA résistante, un diurétique thiazidique doit être utilisé : l'hydrochlorothiazide à un dosage d'au moins 25 mg/j ou l'indapamide. En cas d'insuffisance rénale stades 4 et 5 (eDFG < 30 mL/min/1,73 m²), le thiazidique doit être remplacé par un diurétique de l'anse (furosémide, bumétamide) prescrit à une posologie adaptée à la fonction rénale.

2. Vérifier la bonne observance des traitements

Dans l'HTA résistante, une étude récente a montré que les dosages urinaires des médicaments révèlent que 53 % des patients étaient peu (37 %) ou non observants (16 %). Les dosages des médicaments étant difficilement réalisables en pratique quotidienne, il est possible d'utiliser d'autres moyens plus simples : questionnaire (celui par exemple du Comité de Lutte contre l'HTA), dosages médicamenteux, décompte des médicaments...

Il est suggéré que l'information du patient contribue à améliorer le contrôle tensionnel en utilisant différents supports : fiches, livres, sites Internet, vidéos... ou par des séances individuelles et collectives d'éducation thérapeutique et d'ateliers pratiques par du personnel formé. De même, la promotion de l'utilisation de l'automesure éventuellement couplée à la télétransmission, de piluliers chez ces patients devant prendre de nom-

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension artérielle

breux comprimés pourraient aussi améliorer l'observance. Il convient aussi de simplifier le traitement avec l'utilisation des associations fixes et en dépistant les effets secondaires avec une bonne relation médecin-patient.

3. Avoir une confirmation de la résistance par une mesure en dehors du cabinet médical

Avant de parler d'HTA résistante, il convient de vérifier que la mesure clinique a été réalisée de manière correcte, avec un brassard adapté et un appareil homologué et d'éliminer un effet blouse blanche (PA élevée en consultation mais normale par MAPA et/ou automesure). Plusieurs études montrent en effet que près d'un tiers de ces patients "résistants" en consultation sont équilibrés après mesure préalable avec un appareil électronique homologué en consultation puis par MAPA ou par automesure. Si ces deux techniques sont indiquées chez ces patients, il apparaît que la MAPA permet mieux que l'automesure d'analyser plus finement le cycle nyctéméral et éventuellement de mieux répartir les prises médicamenteuses dans la journée en évitant de rajouter une nouvelle classe thérapeutique.

4. Rechercher un facteur, une substance ou un médicament pouvant interférer avec le traitement antihypertenseur

Une fois les trois étapes précédentes effectuées, il est recommandé de rechercher un facteur favorisant la résistance aux traitements (excès de sel, alcool, dépression, douleur) ou des médicaments et des substances ayant une action vasopressive (**tableau II**).

Les recommandations internationales de l'ESC/ESH, du NICE, de l'AHA et nationales de la SFHTA s'accordent pour recommander une modification des habitudes de vie du patient ayant une HTA résistante, similaire à celle du patient ayant une HTA contrôlée :

POINTS FORTS

- ➔ Une HTA résistante est une HTA non contrôlée en consultation et confirmée par une automesure ou une MAPA, malgré une stratégie thérapeutique comprenant des règles hygiéno-diététiques adaptées et une trithérapie antihypertensive depuis au moins 4 semaines, à dose optimale, incluant un diurétique.
- ➔ La SFHTA, comme le NICE britannique en 2011, conseille que la trithérapie comporte outre un diurétique thiazidique à un dosage d'au moins 25 mg/j ou l'indapamide, un bloqueur du SRA (ARA2 ou IEC) et un inhibiteur calcique.
- ➔ Il est recommandé de rechercher un facteur favorisant la résistance aux traitements (excès de sel, alcool, dépression, douleur) ou des médicaments et substances ayant une action vasopressive.

- Anti-angiogéniques
- Ciclosporine, tacrolimus
- Corticostéroïdes
- Érythropoïétine
- Estrogènes de synthèse (contraception orale)
- Sympathomimétiques
- Inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- Alcool
- Cocaïne, amphétamines
- Herbes (ephedra ou Ma Huang)
- Régliasse (acide glycyrrhizinique)

TABEAU II : Médicaments et substances ayant une action vasopressive (liste non exhaustive).

- perte de poids en cas de surpoids (IMC > 25 kg/m²) ou d'obésité (IMC > 30 kg/m²);
- restriction des apports sodés. La réalisation d'un ionogramme urinaire permet de la quantifier. Elle ne devrait pas dépasser 100 mmoles/24 heures, soit environ 6 g de sel par jour;
- modération de la consommation d'alcool. Une prise excessive d'alcool peut être à l'origine de réelles HTA résistantes;
- pratique d'un exercice physique régulier. Il est démontré qu'un exercice physique régulier pouvait contribuer aussi à équilibrer ces patients résistants;
- enrichissement de l'alimentation en légumes et diminution des apports de graisses animales.

Enfin, la présence de douleurs chroniques (physiques et/ou morales) est également un facteur de résistance au traitement. Plusieurs études ont montré qu'un syndrome dépressif puisse aussi interférer avec le traitement antihypertenseur avec une augmentation de l'inertie thérapeutique, une diminution de l'observance.

5. Demander un avis auprès d'un spécialiste de l'HTA afin de rechercher une HTA secondaire

Ces premières étapes devraient être effectuées par le médecin traitant. En revanche, une fois le diagnostic d'HTA résistante confirmée, il est unanimement proposé dans toutes les recommandations internationales de prendre un avis spécialisé. En effet, si l'existence d'une HTA secondaire est rare dans la population générale des hypertendus, elle est beaucoup plus fréquente en présence d'une HTA résistante.

Il est donc recommandé, de façon consensuelle, d'adresser ces patients dans des centres de référence, une fois confirmé le diagnostic d'HTA résistante vraie. Il apparaît en effet que la prévalence de ces HTA secondaires diagnostiquées est très faible en dehors de ces centres. Ainsi, une recherche réalisée essentiellement

Étiologies des HTA	Fréquence – Nombre de patients
Syndrome d'apnées du sommeil	64 % – 80
Hyperaldostéronisme primaire	5,6 % – 7
Sténose de l'artère rénale	2,4 % – 3
Maladie rénale	1,6 % – 2
Dysthyroïdie	0,8 % – 1
Contraception orale	1,6 % – 2

TABEAU III : Prévalence des diagnostics étiologiques des HTA secondaires [6].

en ambulatoire ne retrouvait que 5 % d'HTA secondaire [5], alors qu'en centre spécialisé l'hôpital européen Georges-Pompidou rapporte plus de 56 % d'étiologies retrouvées. En effet, l'absence de stratégie de dépistage validée en soins primaires, la difficulté, voire l'impossibilité, de la réalisation de certains examens paracliniques dans des conditions standardisées en médecine de ville conduisent à proposer un dépistage de l'HTA secondaire en milieu spécialisé.

Le bilan à effectuer afin de dépister une HTA secondaire varie suivant les recommandations et le plateau technique à disposition. Alors qu'en France, ce bilan réalisé le plus souvent par les cardiologues libéraux se limite à la recherche d'une sténose de l'artère rénale par écho-Doppler [5], les étiologies les plus fréquemment retrouvées sont, par ordre décroissant [6] : le syndrome d'apnée du sommeil, l'hyperaldostéronisme primaire, l'HTA rénovasculaire, les néphropathies... (**tableau III**). Les examens complémentaires doivent donc être adaptés en fonction de ces prévalences.

Quelle démarche après la trithérapie ?

Une fois ces 5 étapes effectuées, il peut être conclu à la présence d'une HTA essentielle résistante vraie, une fausse HTA résistante étant éliminée.

Les recommandations internationales de l'ESC/ESH, du NICE et de l'AHA et les nouvelles recommandations de la SFHTA sur l'HTA résistante proposent toutes d'associer alors la spironolactone 12,5 à 25 mg/j en 4^e ligne en l'absence de contre-indication chez le sujet de moins de 80 ans, le mécanisme le plus souvent évoqué étant une surcharge volumique. L'amiloride a été aussi proposée dans cette indication, surtout en cas d'intolérance à la spironolactone et en particulier lors de la survenue d'une gynécomastie régressive à l'arrêt de la spironolactone. Cependant, le choix d'un bêtabloquant peut être préféré en fonction de la situation clinique.

En France, l'indication de la dénervation rénale ne peut être posée que dans des centres spécialisés en HTA, chez des patients résistants à cette quadrithérapie, avec confirmation par une mesure en dehors du cabinet médical et avec une anatomie artérielle rénale compatible. Les résultats récents négatifs sur l'objectif primaire tensionnel de l'étude SIMPLICITY 3 nécessitent d'être encore très prudents quant à la réelle efficacité de cette technique. Les résultats français de l'étude DENER-HTN qui seront présentés en juin prochain à l'ESH nous permettront de mieux préciser la réelle place de cette technique chez ces patients. Quant à la stimulation du baroréflexe carotidien, il s'agit d'une technique encore en évaluation qui ne peut être proposée en pratique quotidienne pour l'instant.

Conclusion

Éliminer une fausse HTA résistante constitue une étape indispensable maintenant que nous commençons à avoir à notre disposition des techniques non médicamenteuses pour ces patients à très haut risque cardiovasculaire.

Bien que la plupart des étapes soient de la compétence du médecin généraliste, le cardiologue doit suivre de manière rigoureuse l'algorithme décisionnel afin d'aboutir au diagnostic d'HTA essentielle résistante à une quadrithérapie comprenant la spironolactone et transférer alors le patient en centre spécialisé en HTA pour discuter une dénervation rénale.

Bibliographie

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2013;31:1281-1357. <http://www.eshonline.org/Guidelines/ArterialHypertension.aspx>
2. Recommandations sur l'HTA résistante de la Société Française d'HTA. Décembre 2013. <http://www.sfhta.eu/recommandations/les-recommandations-de-la-sfhta/prise-en-charge-de-lhta-resistante/>
3. HAYEK SS, ABDOU MH, DEMOSS BD *et al*. Prevalence of resistant hypertension and eligibility for catheter-based renal denervation in hypertensive outpatients. *Am J Hypertens*, 2013;26:1452-1458.
4. PATHAK A, GIRERD X, AZIZI M *et al*. Expert consensus: renal denervation for the treatment of arterial hypertension. *Arch Cardiovasc Dis*, 2012;105:386-393.
5. DENOLLE T, EON Y, LE NÉEL H *et al*. Programme régional d'amélioration de la prise en charge en médecine générale du patient hypertendu. *Arch Mal Cœur Vaiss*, 2005;98:761-766.
6. PEDROSA RP, DRAGER LF, GONZAGA CC *et al*. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertens*, 2011;58:811-817.

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

REVUES GÉNÉRALES

Vasculaire

AVC ischémique : prise en charge à la phase aiguë

RÉSUMÉ : Les accidents vasculaires cérébraux sont une pathologie fréquente et grave dont la prise en charge à la phase aiguë est une urgence diagnostique et thérapeutique. Le traitement s'articule autour de deux éléments fondamentaux, ayant fait la preuve de leur efficacité en termes de diminution de la mortalité et du handicap post-AVC : la prise en charge en unité neurovasculaire (UNV), au sein d'une équipe multidisciplinaire spécialisée et le traitement par fibrinolyse intraveineuse par rt-PA, administré dans les moins de 4 h 30 après le début des symptômes.

Pour augmenter le nombre de patients correctement traités, il faut améliorer la connaissance du grand public, mais aussi du monde médical, aux signes d'alerte et à la conduite à tenir. Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques – pour optimiser la recanalisation artérielle la plus rapide possible – fait actuellement l'objet de nombreux essais.



→ A. LÉGER

Service des Urgences
cérébrovasculaires,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
PARIS.

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) posent un problème majeur de santé publique car ce sont une pathologie fréquente avec un risque de mortalité et de handicap très élevé. Les AVC touchent plutôt les sujets âgés, avec un âge médian de 77 ans. Toutefois, 1/4 d'entre eux survient avant 65 ans. Leur incidence en France est de 120 000 à 145 000 AVC par an [1], et elle devrait continuer à augmenter dans les années à venir, compte tenu du vieillissement de la population. Les AVC constituent la première cause de décès chez la femme et la troisième chez l'homme ; ils sont la première cause de handicap acquis de l'adulte, (75 % des survivants l'étant avec séquelles), et ils représentent aussi la seconde cause de démence. Environ 80 % des AVC sont des infarctus cérébraux (IC) consécutifs à l'obstruction d'une artère cérébrale.

Sur le plan thérapeutique, l'IC a cessé d'être une fatalité brutale, imprévisible et incurable. Il doit maintenant être considéré comme l'une des plus grandes

urgences médicales, depuis l'apparition du premier traitement efficace de reperfusion artérielle cérébrale : la thrombolyse par rt-PA intraveineux.

Problématique

La prise en charge des infarctus cérébraux ressemble de plus en plus à celle des infarctus du myocarde. Elle est une urgence thérapeutique avec la nécessité d'administrer, le plus rapidement possible, un traitement pour recanaliser les artères cérébrales afin de sauver le parenchyme cérébral et d'hospitaliser immédiatement le patient dans une unité de soins spécialisées (unité neurovasculaire [UNV]). Pourtant, de nombreuses spécificités de la pathologie neurovasculaire restent un frein à une prise en charge optimale, si bien qu'actuellement moins de 5 % des patients victimes d'IC bénéficient de la fibrinolyse et seuls 45 % des patients victimes d'IC sont hospitalisés en UNV.

1. Un diagnostic méconnu du grand public

Les signes faisant suspecter un IC sont trop souvent méconnus du grand public et des professionnels de santé. L'un des objectifs du plan ministériel *AVC 2010-2014* est d'alerter la population générale et d'améliorer sa connaissance sur la conduite à tenir en cas de suspicion d'AVC grâce, entre autres, à des campagnes publicitaires répétées (cf. image FAST2) avec les mots clef: *FAST* (acronyme de: *face – arm – speech – time*) (fig. 1) et "recours immédiat au numéro d'appel d'urgence" (le 15 [SAMU] ou le 18 [pompiers] en France, le 112 en Europe). Devant toute survenue brutale de malaise ou de chute avec au moins l'un des signes suivant: déformation de la bouche ou du visage (*face*), chute d'un bras (*arm*), difficulté pour parler (*speech*), le patient ou toute personne témoin doit, après avoir noté l'heure de survenue de ces symptômes (*time*), appeler immédiatement le numéro d'urgence 15 ou 18.

2. La nécessité absolue d'une imagerie cérébrale avant tout traitement spécifique

Il n'existe pas actuellement d'examen, comme l'électrocardiogramme, qui per-

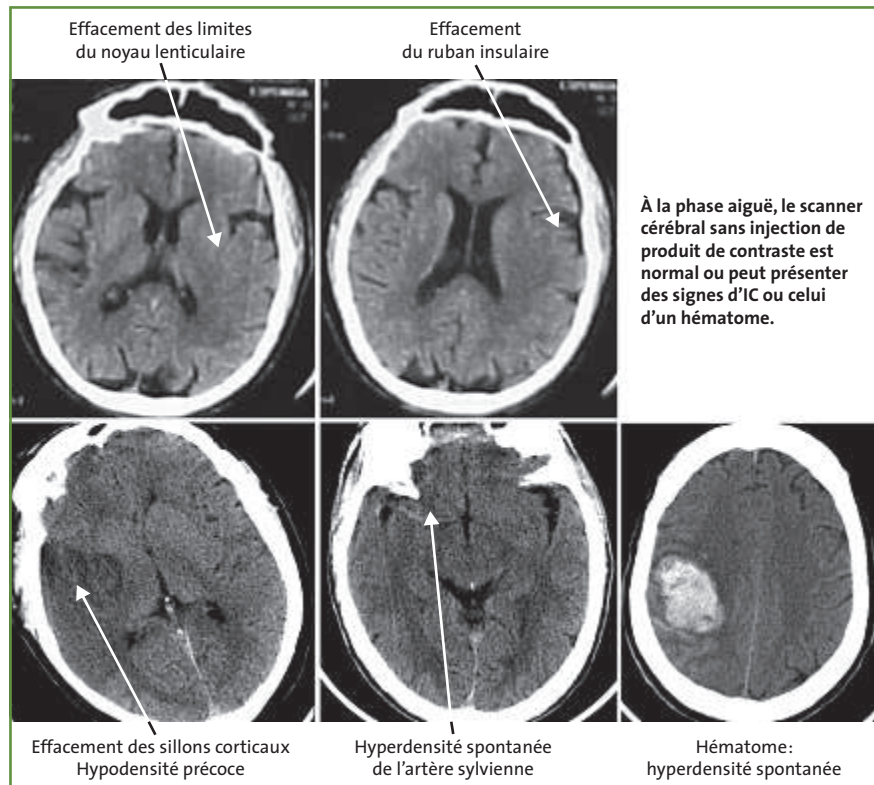


FIG. 2: Diagnostic radiologique d'AVC au scanner: à la phase aiguë, le scanner cérébral sans injection de produit de contraste est normal, ou peut présenter des signes précoces d'IC ou des signes d'hématome.

mette de faire de façon non invasive, quasi immédiate et au domicile du patient, le diagnostic d'IC. Seule l'imagerie cérébrale permet d'éliminer une

hémorragie cérébrale, étape fondamentale et obligatoire avant de procéder à tout traitement de phase aiguë par thrombolyse ou par traitement antithrombotique. Cette imagerie cérébrale doit être réalisée le plus rapidement possible, soit par scanner cérébral, soit par IRM. Le scanner cérébral a l'avantage de la disponibilité et de la rapidité d'examen. Il permet d'éliminer une hémorragie cérébrale (fig. 2) et seulement parfois d'identifier des signes précoces d'ischémie cérébrale (réf. 146-148 AHA).



FIG. 1: Campagne de sensibilisation du grand public aux signes d'alerte de l'AVC résumé par l'acronyme FAST (*face – arm – speech – time*).

L'IRM cérébrale avec des séquences spécifiques (diffusion (DWI), FLAIR, écho de gradient T2* et ARM du polygone de Willis en 3D TOF) permet de faire le diagnostic positif d'IC, (même de petite taille ou situé dans la fosse postérieure), d'éliminer une hémorragie cérébrale, d'identifier d'autres lésions vasculaires d'âge différent

REVUES GÉNÉRALES

Vasculaire

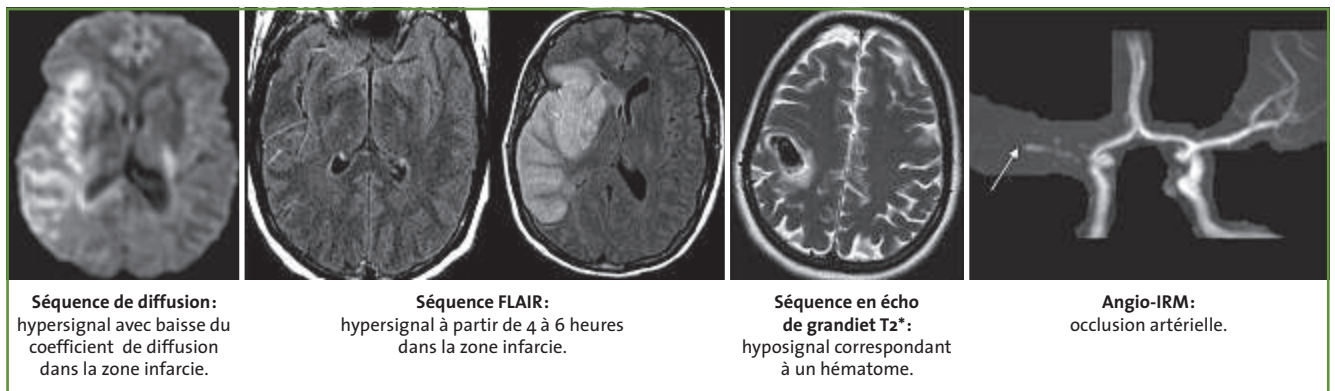


FIG. 3 : IRM cérébrale à la phase aiguë d'un AVC.

et apporte des renseignements sur le mécanisme de l'IC (fig. 3).

3. Une fenêtre thérapeutique de fibrinolyse très étroite: moins de 4 h 30

Comme nous le verrons plus loin, la fenêtre thérapeutique du seul traitement spécifique dont l'efficacité ait été démontrée par des essais randomisés multicentriques – la fibrinolyse par rt-PA intraveineux – est très étroite (maximum 4 h 30 après le début des symptômes [guideline]). Aussi, à chaque instant de la prise en charge d'un IC, les différents intervenants doivent être guidés par le leitmotiv "*time is brain*" et tenter de raccourcir au maximum tous les délais entre le début des symptômes et l'administration du traitement.

4. Un risque hémorragique cérébral important

L'un des autres obstacles majeurs face aux stratégies thérapeutiques de recanalisation à la phase aiguë des IC est le risque hémorragique lié à la fragilité et à la destruction de la barrière hémato-encéphalique.

Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, l'objectif du traitement de phase aiguë est de

sauver la "pénombre ischémique" par la recanalisation artérielle afin d'éviter la croissance de l'infarctus au cours des premières heures (fig. 4). Cette recanalisation est ainsi associée à une meilleure récupération clinique à 3 mois et à une diminution de la mortalité [2].

Mais au-delà de la recanalisation artérielle, le temps pour obtenir celle-ci semble être un élément décisif pour le pronostic. Sa précocité – dans les 300 minutes suivant l'installation des symptômes – est corrélée avec une évolution favorable [3].

Prise en charge en urgence

La prise en charge de l'IC à la phase aiguë s'organise autour d'une filière de soins multidisciplinaires centrée autour de l'UNV qui accueille en particulier les patients candidats à la thrombolyse. Cette filière comprend en amont le système préhospitalier d'urgence (SAMU et pompiers en France), transversalement la neuroradiologie (afin d'avoir un accès prioritaire au plateau technique) et en aval les services de soins de suite et réadaptation. Cette organisation se justifie par l'efficacité :

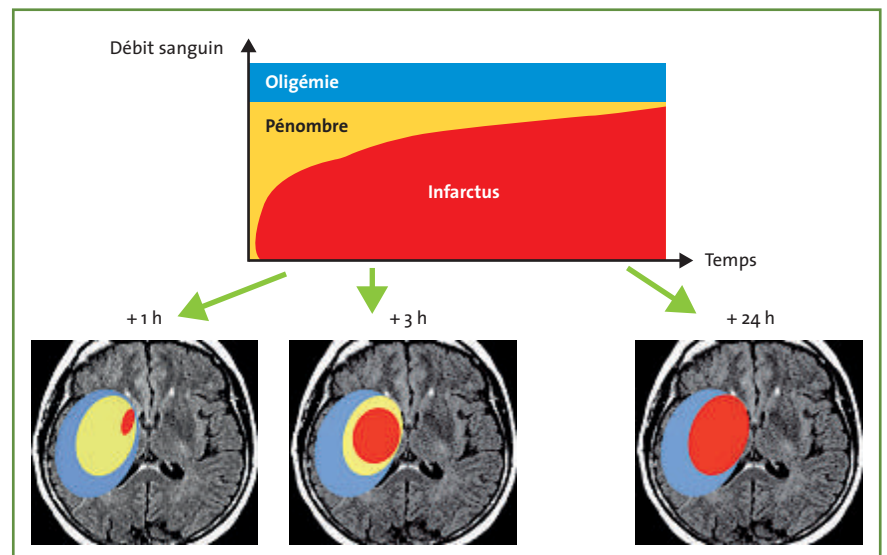


FIG. 4 : Transformation de la zone de pénombre en zone infarctée au cours du temps (d'après le Pr Y. Samson).

POINTS FORTS

- ➔ L'AVC est une urgence médicale au même titre que l'infarctus du myocarde.
- ➔ La reconnaissance des signes d'alerte se base sur le test FAST et doit faire appeler immédiatement le 15 (SAMU) qui déclenchera, si nécessaire, la procédure "d'alerte thrombolyse".
- ➔ Le traitement repose sur la prise en charge la plus rapide possible en milieu spécialisé (l'unité neurovasculaire [UNV]) et, si possible, à la recanalisation artérielle cérébrale la plus rapidement possible.
- ➔ La fibrinolyse par rt-PA IV doit être débutée avant le délai de 4 h 30 après le début des symptômes. Elle permet d'augmenter de 12 % le taux de patient autonomes à 3 mois, de baisser d'environ 5 % la mortalité, au prix d'un risque hémorragique de près de 7 %.
- ➔ La prise en charge en milieu spécialisé (UNV) avec son accès privilégié au plateau technique, le *monitoring* spécifique du patient et les mesures générales mises en place pour éviter les complications précoces. L'effet *stroke center* permet de réduire de 19 % la mortalité et de 29 % le taux de décès ou de dépendance à 3 mois.

- de l'hospitalisation en UNV que l'on appelle "effet *stroke center*";
- de la thrombolyse intraveineuse.

Ainsi, dans un monde idéal où toute la population française (66 millions d'habitants) aurait accès à une UNV, ce maillage permettrait d'éviter 7 920 décès ou dépendances par an, et la thrombolyse dans les 3 heures par le rt-PA permettrait d'en éviter 2 244 supplémentaires.

1. La phase préhospitalière

Dès qu'un déficit neurologique brutal est évoqué, le patient ou un témoin doit appeler le 15 (SAMU). Le médecin régulateur évalue la probabilité diagnostique d'AVC puis organise le transport le plus rapide, afin que le patient bénéficie d'une expertise neuroradiologique et neurovasculaire d'urgence. Il est maintenant démontré que même sans thrombolyse, plus la prise en charge en milieu spécialisé de l'IC est précoce, meilleur est le pronostic fonctionnel [4]. Au cours de ce transport, il ne faut pas entreprendre de traitement antihy-

pertenseur (sauf décompensation cardiaque) ni traitement par antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant.

En cas d'alerte thrombolyse, le transport se fera vers l'UNV la plus proche (après l'avoir contactée) ou, à défaut, une structure hospitalière proche capable de réaliser une thrombolyse par télé-médecine (procédure autorisée par la circulaire ministérielle du 6 mars 2012).

2. La phase hospitalière : l'unité neurovasculaire (ou *stroke unit* pour les Anglo-Saxons)

Le concept d'UNV, apparu dans les années 1980, a pour objectif de diminuer la mortalité et le handicap post-AVC. Une UNV est constituée d'une équipe multidisciplinaire, spécialisée et formée à l'AVC. Elle comprend :

- des lits de soins intensifs, pouvant accueillir 24 h/24 et 7 j/7 les patients, où est assurée une surveillance intensive neurologique et hémodynamique par *monitoring* continu. C'est là que sont

hospitalisés les patients bénéficiant des traitements de thrombolyse ;

- des lits d'hospitalisation traditionnelle, où est réalisée la prise en charge standardisée et spécialisée des AVC ne nécessitant pas, ou plus, de *monitoring* continu. Le bilan diagnostique et étiologique y est réalisé ou complété, grâce à un accès privilégié au plateau technique.

L'efficacité des UNV pour améliorer le pronostic des AVC – appelé effet *stroke center* – a été démontrée dans de nombreuses études randomisées et une méta-analyse Cochrane actualisée en 2009. Ainsi, les UNV réduisent le risque de décès de 18 % et celui de garder un handicap invalidant de 21 % par rapport à une prise en charge non spécialisée. Ces bénéfices sont retrouvés quel que soit l'âge du patient [5].

En cas d'appel du SAMU pour un patient susceptible d'être thrombolysé, une procédure "d'alerte thrombolyse" est déclenchée par l'équipe de l'UNV afin de réduire au maximum les délais entre l'arrivée du patient à l'hôpital et l'administration de la thrombolyse. À l'arrivée du patient, une évaluation neurologique est réalisée à l'aide du score neurologique NIHSS [6] : on prélève un bilan sanguin d'urgence, on réalise le protocole d'imagerie cérébrale, on recherche l'absence de contre-indication et, au terme de ce bilan clinique, radiologique et biologique – si le NIHSS est supérieur à 4, en l'absence d'hémorragie cérébrale, si le début des symptômes date de moins de 4 h 30, si la PA est inférieure à 185/110 et qu'il n'existe pas de contre-indications générales – la thrombolyse est initiée sans retard [7].

Prise en charge thérapeutique

1. Thrombolyse intraveineuse

Le rationnel du traitement thrombolytique dans l'IC repose sur le fait que la majorité d'entre eux résulte d'une occlu-

REVUES GÉNÉRALES

Vasculaire

sion artérielle par un mécanisme thrombotique ou thromboembolique.

Le seul produit ayant actuellement démontré un bénéfice est l'activateur recombinant du plasminogène (rt-PA) en intraveineux à la dose de 0,9 mg/kg, 10 % de cette dose étant administrée en bolus sur 1 minute puis le reste en 1 heure.

Le principal danger du rt-PA dans l'IC est la transformation hémorragique symptomatique conduisant à une aggravation de la destruction du parenchyme cérébral [8].

Suite aux résultats de l'étude NINDS, l'AMM française a été donnée pour le rt-PA dans les 3 h en 2002. Puis, l'étude ECASS-3 ayant démontré une efficacité jusqu'à 4 h 30, l'AMM a été obtenue en 2012 pour la fenêtre de 4 h 30.

Dans l'étude NINDS [9], le traitement thrombolytique diminuait le risque absolu de décès ou de dépendance à 3 mois de 10 %. Il n'y avait pas d'augmentation de la mortalité, et le risque de transformation hémorragique symptomatique à 7 jours était de 7,3 %.

Dans l'étude ECASS-3 [10], le bénéfice absolu en termes d'augmentation du nombre de patients totalement autonomes à 3 mois était de 7,2 %, et la mortalité était toujours identique dans les deux groupes (rt-PA : 7,7 % ; placebo 8,4 %). L'essai randomisé IST 3 publié en 2012 [11], qui a inclus 1 617 patients de plus de 80 ans, a montré le bénéfice du rt-PA administré dans les 3 heures chez les sujets âgés.

La méta-analyse récente des différents essais de thrombolyse IV administrée dans les 6 heures, portant sur 12 essais randomisés et 7 012 patients, confirme l'efficacité du rt-PA en IV dans l'IC avec 1 handicap évité tous les 7 patients traités et 1 décès évité tous les 6 patients traités malgré un risque hémorragique

d'environ 7 %. Toutefois, cette méta-analyse souligne clairement que le bénéfice de la thrombolyse est d'autant plus grand que le patient est traité précocement. Ainsi, ce traitement est trois fois plus efficace s'il est administré à moins de 1 h 30 qu'entre 3 heures et 4 h 30. Pour obtenir une récupération complète, il faut traiter 4 à 5 patients dans les 90 min alors qu'il faut en traiter 14 entre 3 heures et 4 h 30 [12].

2. Traitements de recanalisation par voie endovasculaire

L'approche endovasculaire fait partie de l'arsenal thérapeutique de la phase aiguë de l'IC, mais cette technique reste en cours d'évaluation car les résultats encourageants des cohortes de patients n'ont pas été confirmés par les essais randomisés en termes de bénéfice clinique. Plusieurs approches endovasculaires sont possibles :

● La thrombolyse intra-artérielle

Il n'y a pas d'essais randomisés comparant la thrombolyse IA à la thrombolyse IV. Dans l'étude PROACT-2 [13], incluant 180 patients randomisés, le r-pro-urokinase IA a montré son efficacité contre placebo à la phase aiguë des IC dans le territoire de l'artère sylvienne jusqu'à 6 heures, avec un bénéfice absolu en termes de patient autonome de 15 % malgré un taux d'hémorragie symptomatique de 10 %.

● La thrombolyse combinée intraveineuse et intra-artérielle

La combinaison des deux approches permet d'utiliser les avantages des deux techniques : rapidité et facilité d'administration du rt-PA IV et efficacité sur la recanalisation de l'abord endovasculaire. Des études, randomisées, multicentriques comme par exemple l'essai français THRACE sont en cours pour juger de l'efficacité clinique à moyen et long termes.

● La thrombectomie

La thrombectomie est l'extraction mécanique du thrombus. Elle a été testée dans plusieurs études pilotes, non randomisées, évaluant ces dispositifs. Depuis 2005, plusieurs dispositifs comme le dispositif MERCI, le système Penumbra, ou des stents comme le Solitaire, ont été développés spécifiquement pour extraire les thrombus dans les IC. Les taux de recanalisation allaient de 53,5 % à 90 % et celui de patients autonomes à 3 mois de 25 % à 45 %. Toutefois, ces procédures souffrent de l'absence de comparaison au traitement de référence, la thrombolyse IV et, par conséquent, ils restent en cours d'évaluation. Ils ne sont pas reconnus à la phase aiguë des IC en dehors d'essais thérapeutiques.

3. Autres traitements

● AAP

Les résultats de deux grandes études ouvertes randomisées [11, 14] montrent que l'aspirine apporte un bénéfice, bien que modeste, à la phase aiguë d'un IC. Un traitement par 160 à 325 mg/j d'aspirine est donc recommandé dès que possible [7].

L'association aspirine plus clopidogrel ou aspirine plus dipyridamole, donnée précocement, n'a été proposée que pour les IC mineurs (NIHH < 4). Dans une méta-analyse récente [15], la bithérapie semble associée à un moindre risque de récurrence sans augmentation significative du risque hémorragique.

● ATC

L'utilisation systématique d'héparine à doses curatives (héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire ou héparinoïdes) n'est pas recommandée à la phase aiguë du fait de l'augmentation du risque de complications hémorragiques.

● Traitements adjuvants généraux de la phase aiguë

Ces mesures débutent dès la phase pré-hospitalière [7]:

- *monitoring* neurologique et cardio-respiratoire;
- respect de la pression artérielle à la phase aiguë. Il est recommandé de respecter la pression artérielle et de ne la faire baisser que:

- en cas de thrombolyse, si PA > 185 et/ou 110 mmHg,
- en l'absence de thrombolyse, si PA > 220 et/ou 120 mmHg,
- en cas de complication de l'HTA menaçante à court terme (OAP...);

- maintien d'une saturation en O₂ > 94 %;

- traitement de l'hyperthermie si T > 38°;

- traitement de toute hypoglycémie ou hyperglycémie, cette dernière étant fortement corrélée à un mauvais pronostic [16].

[Conclusion

La prise en charge à la phase aiguë de l'IC est une urgence thérapeutique car elle permet, au prix d'une course permanente contre la montre, de diminuer la mortalité et le handicap post-AVC. La diminution des délais d'hospitalisation des patients victime d'IC reste l'un des enjeux essentiels, qui passe par l'éducation du public et des médecins aux symptômes d'alerte et par l'appel au 15 (SAMU) ou au 18 (pompiers). L'augmentation du nombre de patients pouvant bénéficier des traitements thrombolytiques se fera par l'augmentation du nombre d'UNV ou de structures pouvant réaliser une thrombolyse par

télémédecine. Enfin, des essais thérapeutiques sont encore nécessaires pour tenter d'optimiser la recanalisation artérielle cérébrale la plus précoce possible, en tentant par exemple d'associer plusieurs traitements (thrombolyse intraveineuse et endovasculaire ou thrombolyse et antiagrégants...), et ce en considérant le risque majeur d'hémorragie cérébrale symptomatique.

Bibliographie

1. BARDET J. Rapport sur la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux. 2007.
2. RHA JH, SAVER JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a metaanalysis. *Stroke*, 2007;38:967-973.
3. SAPOSNIK G, DI LEGGE S, WEBSTER F *et al*. Predictors of major neurologic improvement after thrombolysis in acute stroke. *Neurology*, 2005;65:1169-1174.
4. SILVESTRELLI G, PARNETTI L, PACIARONI M *et al*. Early admission to stroke unit influences clinical outcome. *Eur J Neurol*, 2006;13:250-255.
5. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007;(4):CD000197.
6. JOSEPHSON SA, HILLS NK, JOHNSTON SC. NIH Stroke Scale reliability in ratings from a large sample of clinicians. *Cerebrovasc Dis*, 2006;22:389-395. Epub 2006 Aug 4.
7. JAUCH EC, SAVER JL, ADAMS HP *et al*. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2013;44:870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
8. DEREX L, NIGHOGHOSSIAN N. Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008;79:1093-9. doi: 10.1136/jnnp.2007.133371. Epub 2008 Jan 25.
9. NINDS: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. [No authors listed] *N Engl J Med*, 1995; 333:1581-1587.
10. HACKE W, KASTE M, BLUHMKI E *et al*. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2008;359:1317-1329.
11. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. [No authors listed] *Lancet*, 1997;349:1569-1581.
12. WARDLAW JM, ZOPPO G, YAMAGUCHI T *et al*. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003;(3):CD000213.
13. FURLAN A, HIGASHIDA R, WECHSLER L *et al*. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA*, 1999;282:2003-2011.
14. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. [No authors listed] *Lancet*, 1997;349:1641-1649.
15. Geeganage CM, Diener HC, Algra A *et al*. Acute Antiplatelet Stroke Trialists Collaboration. Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*, 2012;43:1058-66. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.637686. Epub 2012 Jan 26.
16. AHMED N, DÁVALOS A, ERIKSSON N *et al*. SITS Investigators. Association of admission blood glucose and outcome in patients treated with intravenous thrombolysis: results from the Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Arch Neurol*, 2010;67:1123-30. doi: 10.1001/archneurol.2010.210.

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

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension artérielle

Quand et comment rechercher une cause surrénalienne à une hypertension artérielle ?

RÉSUMÉ : Il faut rechercher chez l'hypertendu une cause surrénalienne dans les 5 situations suivantes : HTA chez le patient jeune (< 30 ans), HTA sévère d'emblée ($\geq 180/110$), HTA s'aggravant rapidement ou résistante à un traitement – lorsque l'évaluation initiale a fourni une orientation étiologique – et enfin découverte d'un incidentaleome.

Le dépistage d'une cause surrénale repose sur l'interrogatoire, le dosage de la kaliémie et des dosages hormonaux : mesure du rapport aldostérone/rénine à l'abri des interférences médicamenteuses pour l'hyperaldostéronisme primaire, dosage de cortisol dans le sang à 8 heures le matin après administration d'1 mg de dexaméthasone pour le Cushing et dosage de métanéphrines et des normétanéphrines urinaires à partir d'un recueil de 24 heures pour le phéochromocytome.



→ J. AMAR

Pôle Cardiovasculaire et métabolique,
Service d'Hypertension artérielle,
Hôpital Rangueil, TOULOUSE.

Quand rechercher une cause surrénale ?

Un bilan étiologique systématique est à réaliser lors de la découverte de toute hypertension artérielle. Il comprend un interrogatoire orienté, des dosages de la kaliémie et de la créatininémie et l'inspection d'une bandelette urinaire. En référence aux recommandations promulguées par la HAS en 2005 et suspendues par elle en 2011 [1], ce bilan est à prolonger en particulier à la recherche d'une cause surrénale dans les situations suivantes :

- HTA chez le patient jeune (< 30 ans) ;
- HTA sévère d'emblée ($\geq 180/110$) ;
- HTA s'aggravant rapidement ou résistante à un traitement ;
- l'évaluation initiale a fourni une orientation étiologique.

Il faut envisager une cinquième situation imposant un bilan surrénalien : la découverte fortuite au scanner d'un nodule surrénalien chez un patient hypertendu.

1. En faveur d'un hyperaldostéronisme primaire

● L'interrogatoire

On peut retrouver la notion d'hyperaldostéronisme primaire familial. Bien entendu, cela est souvent suggéré de façon moins technique par nos patients, mais il n'est cependant pas rare de retrouver la notion d'hypertension artérielle coexistant avec une hypokaliémie dans les antécédents. Il faut rechercher des signes d'hypokaliémie à type d'asthénie, de nycturie parfois invalidantes ou de crampes.

● Le bilan biologique

L'hypokaliémie peut être absente (44 % des patients dans une série rétrospective [2]), modérée ou sévère. Modérée, elle reste évocatrice surtout si elle survient sous inhibiteur d'enzyme de conversion, antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II ou inhibiteur direct de la rénine. Elle peut être

méconnue car intermittente ou du fait des conditions de prélèvement favorisant l'hémolyse : prélèvement au domicile avec dosage différé, prélèvement avec garrot notamment. Au mieux, elle s'interprète en disposant d'une kaliurèse des 24 heures. Une kaliurèse supérieure à 35 mmol/24 heures en contexte d'hypokaliémie signe l'origine urinaire de la fuite. On recherchera l'utilisation de médicaments potentiellement responsables, laxatifs et bêta-2 mimétiques notamment, ou d'acide glycyrrhizique sous toutes ses formes : bonbons, gomme à mâcher, infusion, antécite.

2. En faveur d'un phéochromocytome

● L'interrogatoire et l'examen physique

On recherche la classique triade : céphalées, sueurs et palpitations. Ces signes sont évocateurs s'ils sont présents de façon contemporaine et s'ils sont associés à la pâleur du patient. En effet, la noradrénaline, du fait de la vasoconstriction qu'elle génère, est à l'origine d'une pâleur et non pas d'un flush.

Au moins un tiers des phéochromocytomes s'inscrivent en fait dans le cadre de maladie génétique. On recherchera des antécédents personnels ou familiaux de phéochromocytome, de paragangliomes ou de manifestations associées à la maladie génétique dans laquelle pourrait s'inscrire le phéochromocytome. La maladie de von Hippel-Lindau est une maladie autosomique dominante héréditaire (3/100 000 naissances) due à des mutations du gène suppresseur de tumeur VHL. Elle associe des angiomes rétinien, cérébelleux et spinaux, des kystes et des carcinomes rénaux, des phéochromocytomes, des tumeurs pancréatiques ou des cystadénomes. La neurofibromatose de type I, ou maladie de Recklinghausen, est de transmission autosomique dominante. Sa prévalence est de 1/4 000. Elle est associée à des phéochromocytomes dans moins de 5 % des cas. Le diagnostic se fait le plus

souvent dès l'examen devant la présence de taches café au lait associées à des neurofibromes cutanés et sous-cutanés. La néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2) est une affection héréditaire de transmission autosomique dominante dont la prévalence est estimée à 1/5 000. Il existe trois variants phénotypiques de la NEM2 qui ont pour constante la présence d'un cancer médullaire de la thyroïde. Deux de ces variants sont associés au phéochromocytome dans 20 à 50 % des cas. D'autres maladies génétiques ont été décrites, notamment des mutations pour les gènes codant pour le complexe succinate déshydrogénase. Ces mutations sont associées à des paragangliomes de la tête ou du cou pour la mutation SDHD ou sous-diaphragmatiques pour la mutation SDHB. Cette liste n'est pas exhaustive et s'allonge régulièrement.

3. En faveur d'un syndrome ou d'une maladie de Cushing

● L'interrogatoire et l'examen physique

Il faut savoir dépister des signes d'hypercortisolisme d'installation rapide qui peuvent indiquer, surtout s'ils sont accompagnés de signe de virilisation chez la femme, un corticosurrénalome. Le patient ou l'entourage décrivent une prise de poids imméritée (plainte au demeurant peu spécifique), la modification de la répartition des graisses avec une obésité abdominale, un faciès lunaire, une amyotrophie, une ostéoporose symptomatique inhabituelle pour l'âge. Les troubles de l'humeur sont fréquents. Parfois la consultation d'un papier d'identité semi-récemment oriente fortement le diagnostic.

On recherchera des vergetures pourpres, un comblement des creux sus-claviculaires, une fragilité capillaire avec présence d'ecchymoses, une peau fine et parcheminée. Il faut connaître la limite de l'examen clinique. En l'absence de la plupart de ces signes, de nombreux

Cushing indiscutables au plan biologique et volontiers accompagnés d'hypertension sont dits "infracliniques".

● Anomalies biologiques sur le bilan systématique

L'élévation de la glycémie à jeun et l'hypokaliémie sont fréquentes.

Comment rechercher une cause surrénale ?

La recherche d'une cause surrénale à une HTA se fait au moyen de dosages hormonaux.

1. Hyperaldostéronisme primaire [3]

Le diagnostic repose sur le dosage de la rénine et de l'aldostérone à l'abri des interférences médicamenteuses, en régime normosodé et après tentative de normalisation de la kaliémie. Les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les diurétiques et les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II doivent être interrompus dans notre expérience depuis au moins 10 jours. La spironolactone et l'aliskiren doivent être arrêtés depuis au moins 6 semaines. De fait, les patients demeurent sous inhibiteurs calciques ou alphabloquant dans la perspective de ces dosages avec une supplémentation potassique si nécessaire.

On procède à un dosage de rénine et d'aldostérone 2 heures au moins après le lever et après 15 minutes en position assise. La mesure du rapport aldostérone/rénine sert de test de dépistage. La valeur seuil du rapport aldostérone/rénine, proposée dans le texte de consensus américain en 2008, exprimée selon différentes unités est décrite dans le **tableau I**.

Il n'y a pas de test confirmatoire qui fasse consensus. Parmi les tests proposés figure la charge en sel par voie parentérale. Il s'agit de procéder le matin à 8 heures à la perfusion de 2 litres de

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension artérielle

	Activité rénine plasmatique (ng/mL/h)	Activité rénine plasmatique (pmol/L/min)	Réninémie mU/L	Réninémie (ng/L)
Aldostéronémie (ng/dL)	30	2,5	3,7	5,7
Aldostéronémie (pmol/L)	750	60	91	144

TABLEAU 1 : Valeur seuil du rapport aldostérone/rénine pour dépister un hyperaldostéronisme primaire.

chloruré isotonique en 4 heures chez un patient en décubitus depuis au moins 2 heures. Le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire est peu probable si l'aldostéronémie à la fin du test est inférieure à 5 ng/dL et probable si l'aldostéronémie est supérieure à 10 ng/dL. La réalisation de ce test est contre-indiquée en cas d'hypertension sévère ou d'insuffisance cardiaque.

Une fois le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire acquis, le patient doit bénéficier d'un scanner surrénalien (**fig. 1**) et le cas échéant, si une perspective chirurgicale est envisagée, de prélèvements veineux surrénaliens séparés. En présence d'un hyperaldostéronisme primaire, la mise en évidence d'anomalie unilatérale au scanner et d'une latéralisation de la sécrétion d'aldostérone conduisent à poser l'indication chirurgicale.

2. Phéochromocytome [4]

Le diagnostic repose sur le dosage des métanéphrines, normétanéphrines

urinaires à partir d'un recueil urinaire sur 24 heures. La sensibilité chez l'adulte est de 95 % et la spécificité de 69 %. Les dosages plasmatiques de métanéphrines et normétanéphrines plasmatiques aux mains d'un laboratoire entraîné ont une sensibilité et une spécificité meilleures, respectivement de 99 % et 89 %.

Le diagnostic topographique repose sur le scanner (**fig. 2**) ou l'imagerie de résonance magnétique nucléaire avec une

préférence pour cette dernière méthode chez l'enfant afin de limiter les irradiations itératives. Ces deux méthodes ont une excellente sensibilité mais une spécificité plus faible pour localiser le phéochromocytome ou le paragangliome.

3. Cushing [5]

Le dépistage repose sur un test de freination faible par 1 mg de dexaméthasone. 1 mg de dexaméthasone sera pris par le patient à minuit. La cortisolémie sera dosée à 8 heures le lendemain. Une cortisolémie < 1,8 µg/dL s'inscrit contre l'hypothèse d'un hypercortisolisme. La sensibilité du test est de 95 % et sa spécificité de 80 %. D'autres tests de dépistage sont possibles, mais nous paraissent à l'usage moins faciles à mettre en œuvre, en particulier la réalisation d'un dosage urinaire de cortisol à partir d'un recueil de 24 heures.



FIG. 1 : Adénome de Conn de la surrénale gauche, découvert chez une patiente de 27 ans présentant une HTA sévère avec une kaliémie à 2,8 mmol/L.



FIG. 2 : Phéochromocytome surrénalien gauche chez une patiente de 80 ans, découvert dans un contexte de cardiopathie adrénergique avec insuffisance cardiaque.

POINTS FORTS

- ➔ Un bilan surrénalien doit s'envisager dans 5 situations chez l'hypertendu : HTA chez le patient jeune (< 30 ans), HTA sévère d'emblée ($\geq 180/110$), HTA s'aggravant rapidement ou résistante à un traitement – lorsque l'évaluation initiale a fourni une orientation étiologique – et découverte d'un incidentalome.
- ➔ Le bilan repose sur des dosages d'hormones en première intention.
- ➔ Si une indication chirurgicale est posée devant un incidentalome sur des critères de taille ou d'aspect, le bilan hormonal s'impose quand même pour limiter le risque de variations tensionnelles périopératoires en cas de phéochromocytome méconnu ou éviter une insuffisance surrénale aiguë postopératoire en cas de Cushing non diagnostiqué.

Il faut faire attention aux interférences médicamenteuses avec des inducteurs enzymatiques : antiviraux, carbamazépine, etc., susceptibles d'accélérer le catabolisme de la dexaméthasone, générant ainsi des faux positifs.

Si le test de dépistage est positif, on s'oriente vers la réalisation d'un test confirmatoire.

On procédera à des dosages couplés de cortisol et d'ACTH pour différencier la maladie de Cushing d'origine volontiers hypophysaire et le syndrome de Cushing porté par des anomalies surrénaliennes. Ces dosages sanguins de cortisol et d'ACTH s'inscriront dans le cadre d'un cycle du cortisol et d'un test de freination avec administration pendant 2 jours de 2 mg de dexaméthasone. Ces tests seront pratiqués en concertation avec un spécialiste de la pathologie.

Conduite à tenir lors de la découverte d'un incidentalome au scanner [6]

Tous les patients hypertendus devront bénéficier, si l'on se réfère au consensus européen, d'une recherche de phéochromocytome, d'hyperaldostéro-

nisme primaire et d'hypercortisolisme, à l'exception des patients pour lesquels le scanner a validé le diagnostic de myéolipome ou de kyste.

Au terme du premier bilan radiologique et hormonologique, l'indication chirurgicale est retenue en cas d'aspect en faveur d'une tumeur maligne, d'une taille du nodule supérieure à 4 cm, d'une sécrétion anormale de stéroïdes, d'un diagnostic d'adénome de Conn ou de phéochromocytome.

Même si la taille ou l'aspect font retenir a priori l'indication chirurgicale, le bilan hormonal est à réaliser pour guider la prise en charge périopératoire. Il s'agit de limiter les variations de pressions artérielles en cas de phéochromocytome par une préparation adaptée fondée sur les alphabloquants et le remplissage vasculaire ou d'éviter l'insuffisance surrénale aiguë postopératoire en cas de Cushing grâce à l'administration d'hydrocortisone. La chirurgie n'est pas recommandée de façon systématique en cas de Cushing infraclinique. En l'absence d'indication chirurgicale, le suivi repose sur un test à la dexaméthasone annuel pendant 4 ans, associé à des dosages de métanéphrines et normétanéphrines urinaires. Il sera aussi proposé un scanner

entre 3 et 6 mois puis annuel pendant 2 ans, à l'exception des nodules de petite taille < 2 cm dont la densité spontanée est inférieure à 10 UH. Un changement d'aspect ou une augmentation de taille de plus d'1 cm par an doivent conduire à poser l'indication chirurgicale. Au cours du suivi d'un Cushing infraclinique, si les complications associées à l'hypercortisolisme ne sont pas contrôlées, en particulier l'hypertension artérielle, une indication chirurgicale pourra être retenue.

Bibliographie

1. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle – Actualisation 2005. Cette recommandation est suspendue http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272459/prise-en-charge-des-patients-adultes-atteints-dhypertension-artérielle-essentielle-actualisation-2005
2. BORN-FRONTSEBERG E, REINCKE M, RUMP LC *et al.* Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009;94:1125-1130.
3. FUNDER JW, CAREY RM, FARDELLA C *et al.* Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008;93:3266-3281.
4. CHEN H, SIPPEL RS, O'DORISIO MS *et al.* for the North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas*, 2010;39:775-783.
5. NIEMAN LK, BILLER BM, FINDLING J *et al.* The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2008;93:1526-1540.
6. TERZOLO M, STIGLIANO A, CHIODINI I *et al.* for the Italian Association of Clinical Endocrinologists. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*, 2011;164:851-870.

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

REVUES GÉNÉRALES

Imagerie

Nouvelles techniques d'étude de la fonction ventriculaire gauche

RÉSUMÉ : L'étude de la fonction du ventricule gauche reste la première indication de l'échocardiographie, en pratique libérale comme hospitalière. Ce sujet est donc incontournable et il a fait l'objet de nombreux articles par le passé.

Je proposerais de l'aborder d'une manière nouvelle, j'espère originale, tout en restant très au contact des préoccupations du cardiologue praticien.



→ E. DONAL

Service de Cardiologie, CHU RENNES.

Il y a, entre autres, une indication où l'évaluation de la fonction du ventricule gauche revêt un intérêt tout particulier : celui de la surveillance des traitements anticancéreux. Il y a en effet les anthracyclines et/ou de nouvelles molécules qui, dans le traitement du cancer du sein, peuvent par exemple avoir des effets délétères sur la fonction du ventricule gauche (anthracycline et herceptine). Le cardiologue est alors confronté à des examens successifs à la recherche d'une dysfonction du ventricule gauche.

La méthode de suivi de référence est celle de la fraction d'éjection du ventricule gauche. Il y a eu le mode M, l'appréciation visuelle, puis le Simpson biplan qui a la faveur des recommandations actuelles [1]. Pourtant, le suivi des médicaments anticancéreux justifiera l'utilisation d'outils de quantification de la fonction du ventricule gauche qui se caractériseront par la meilleure **répétabilité** et **reproductibilité** possible.

Ainsi, l'appréciation visuelle mais aussi la méthode de Simpson biplan posent le problème de variabilité qui, dans la routine clinique, approche les 20 %, en particulier en cas de bloc de branche ou d'échogénicité médiocre.

Il faudrait donc avoir recours, certes à cette méthode qui reste celle recommandée (la fraction d'éjection), par la méthode de Simpson biplan en utilisant des boucles apicales 4 et 2 cavités, en effectuant un contournage manuel considérant les piliers mitraux, l'endocarde et ses irrégularités comme faisant partie de la cavité et non de la paroi (**fig. 1** : Simpson manuel et automatique).

Il y a cependant, en 2014, une justification à ne pas se limiter, en particulier dans le cadre du suivi des traitements anticancéreux, à cette fraction d'éjection 2D manuelle [2, 3]. Il peut être envisagé :

- la fraction d'éjection semi ou totalement automatique à partir des images 4 et 2 cavités 2D, toujours en appliquant la méthode de Simpson. Cette méthode nécessite une bonne qualité d'image et fait appel à un contournage automatique de l'endocarde qui, s'il est suffisant pour le calcul de la fraction d'éjection, sous-estimera les volumes. Le niveau de validations de ces outils automatiques ou semi-automatiques selon les marques, reste très limité. Nous l'envisagerons donc plus comme un "garde-fou" que comme une méthode de premier choix ;
- la mesure fraction d'éjection 2D peut être facilitée par l'opacification de la cavité ventriculaire gauche. Comme

illustré dans la **fig. 2**, l'opacification de la cavité ventriculaire en facilitera le contourage.

Nous sommes en droit d'utiliser cette approche si plus de 2 segments sur 17 ne sont pas visibles en imagerie d'harmonique conventionnelle.

Plus innovant et pertinent si nous retenons les études les plus récentes : la fraction d'éjection mesurée à partir d'acquisitions volumiques 3D ou 4D. Cette approche a beaucoup progressé en termes de rapidité, de simplicité de mesure. Cette approche reste limitée par l'échogénicité et souvent la nécessité de maintenir l'apnée (**fig. 3**).

Il est démontré et largement vérifié dans la pratique que la mesure de la FEVG en 3D ou 4D est une approche beaucoup plus rapide qu'en 2D, mais elle nécessite une courbe d'apprentissage et une expérience de l'acquisition des images. Aujourd'hui, cette méthode ne peut pas être utilisée chez 100 % des patients d'une consultation. Des progrès des sondes 3-4D sont attendus et espérés dans un proche avenir.

Forcé de reconnaître qu'aujourd'hui, les transducteurs 3-4D n'équivalent pas en qualité les sondes 2D. Aussi, la mesure de la fraction d'éjection en 3D peut, selon les constructeurs, nécessiter un recueil d'un volume cardiaque sur un

ou plusieurs cycles et s'effectue désormais grâce à des logiciels automatiques ou semi-automatiques ou, en bien moins de "clics" que pour les acquisitions 2D, il est possible d'obtenir les volumes et la fraction d'éjection, non plus calculée comme en 2D mais mesurés.

La référence pour cette mesure de la fraction d'éjection est l'IRM. Pourtant, la mesure IRM se fait sur des coupes petits axes et, de fait, n'intègre pas ou peu la composante longitudinale de la fonction VG. Il reste donc à démontrer la grande valeur de l'approche 3D échocardiographique. Dans un récent travail sur les techniques de suivi de la fonction systolique VG dans le cadre du suivi d'une

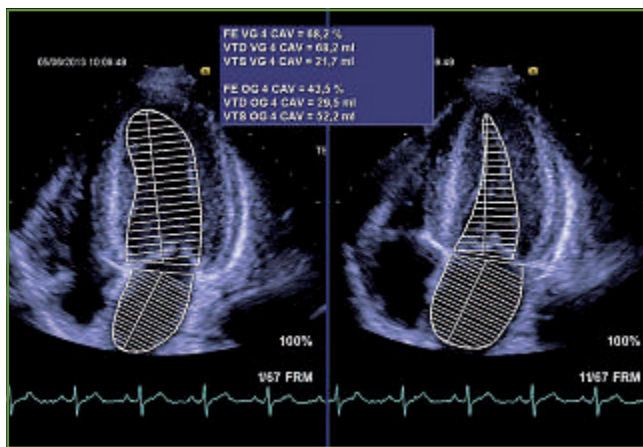


FIG. 1 : Mesure automatique des volumes et de la fraction d'éjection du ventricule gauche, mais aussi de l'oreillette gauche.

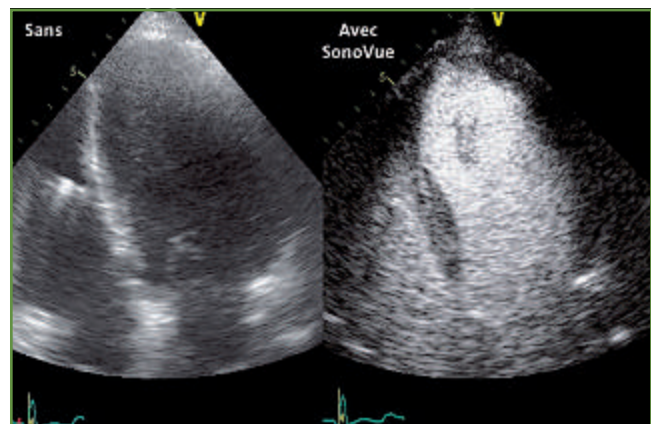


FIG. 2 : Exemple d'opacification du ventricule gauche par un produit de contraste ultrasonore (SonoVue) pour en améliorer la visualisation des contours endocardiques.

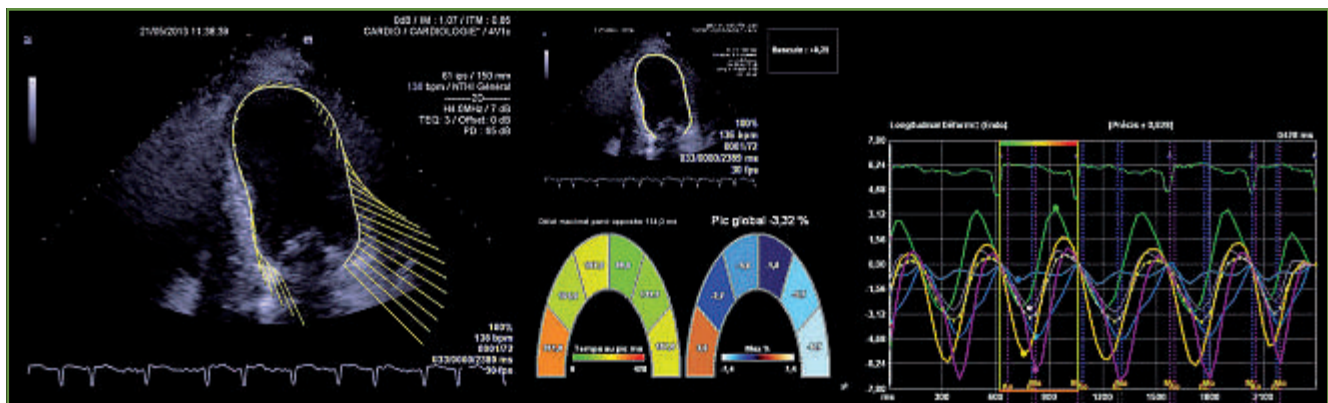


FIG. 3 : Exemple de mesure du *strain* longitudinal.

REVUES GÉNÉRALES

Imagerie

chimiothérapie, il a été démontré que parmi les techniques d'évaluation de la fraction d'éjection échocardiographique du VG, la méthode 3D temps réel était la plus robuste et reproductible.

Nous venons d'évoquer les différentes composantes de la fonction systolique du ventricule gauche : la fonction longitudinale, circonférentielle, radiale, la torsion, la détorsion... En 2014, celle qu'il faudrait retenir pour la pratique clinique, c'est la fonction longitudinale.

>>> La technique du TM (MAPSE, TAPSE) en apical 4 cavités permet une évaluation, mais focalisée sur ce qui se passe à la base et seulement sur une paroi antéro-latérale du VG et libre du ventricule droit. Le Doppler tissulaire pulsé à l'anneau mitral et tricuspide, avec la mesure de l'amplitude maximale de l'onde s', apporte une information proche mais pas identique (**fig. 4**).

>>> La technique du *speckle tracking* : il s'agit d'une utilisation plus récente en échocardiographie, utilisant l'image en niveau de gris et permettant le calcul des déformations grâce au suivi, image après image, du *speckle*, c'est-à-dire des diffuseurs (des petits points blancs carac-

POINTS FORTS

- ➔ Les nouvelles approches applicables aujourd'hui dans l'évaluation de la fonction ventriculaire gauche sont : le 3D temps réel et le *strain* global longitudinal.
- ➔ Ce dernier est très robuste, sensible et complémentaire à la mesure de la fraction d'éjection dont la mesure progresse grâce à plus d'automatisation.

térisant l'image échocardiographique et dont la répartition est caractéristique d'une région d'intérêt donnée).

Cette technique du *speckle tracking*, appliquée à l'étude de la fonction longitudinale, autorise une quantification segmentaire (mais machine-dépendante) et une quantification globale de la fonction longitudinale du ventricule gauche (approche quasi répétable et reproductible d'une marque d'échographe à une autre) [4].

L'avantage théorique de l'étude des déformations (*strain*) longitudinales est qu'il est le reflet de la fonction, surtout des couches sous-endocardiques du ventricule gauche. Ces couches sous-

endocardiques sont les plus sensibles à l'ischémie, à l'augmentation de la post-charge et à la fibrose.

Il existe un grand nombre de travaux utilisant ce *strain* longitudinal, en particulier le *strain* global longitudinal dont la valeur normale est de l'ordre de $-20 \pm 3 \%$.

Dans le domaine de la cardiotoxicité des chimiothérapies, il a été démontré, comme dans d'autres situations cliniques, que le *strain* global longitudinal est un marqueur sensible de la dysfonction. Il peut quasiment être fait un diagnostic de dysfonction ventriculaire gauche alors que la FEVG est encore normale. C'est ce que l'on cherche en par-

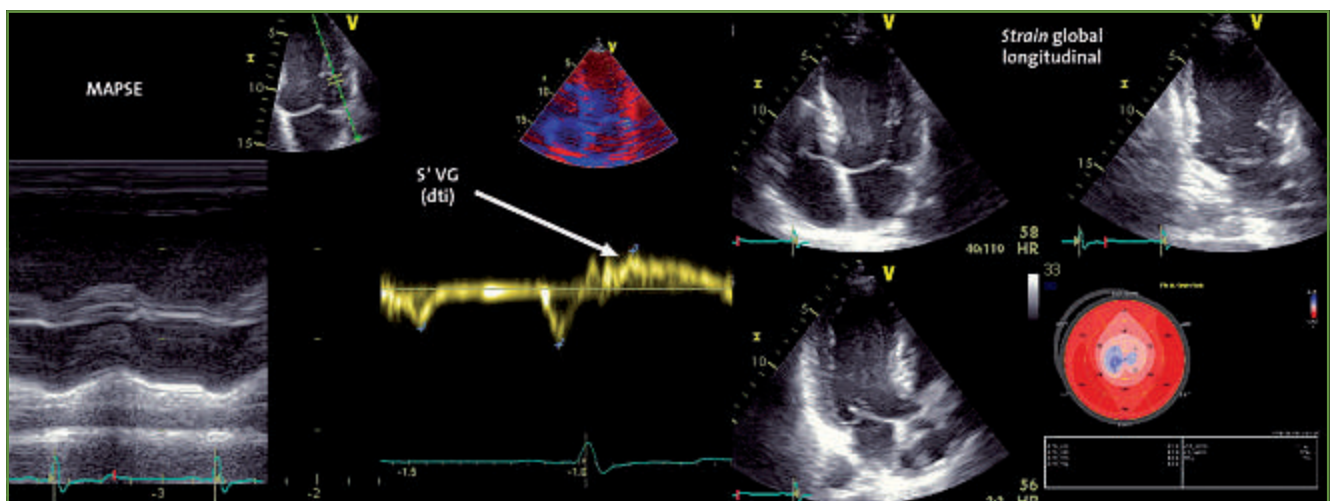


FIG. 4 : Mesure du MAPSE et du Doppler tissulaire. Étude de la fonction longitudinale du ventricule gauche mais de manière régionale à l'opposé du *strain*, ou la mesure peut être régionale ou globale.

	Pré- chimiothérapie	Après la première cure	Après la seconde cure	Après pause dans le traitement et introduction d'inhibiteur de l'enzyme de conversion et de bêtabloquant
FEVG (%)	55 %	55 %	35 %	50 %
Strain global longitudinal (%)	-18 %	-13 %	-11 %	-16 %

TABLEAU I.

ticulier lors du suivi des patients sous herceptine et anthracyclines (**tableau I**).

L'avantage du *strain* longitudinal tient dans sa grande faisabilité, sa reproductibilité et sa sensibilité à détecter une dysfonction. Un seuil de -19 % a été proposé, mais c'est surtout le suivi de ce *strain* global longitudinal d'une consultation à l'autre qui peut aider à donner l'alerte. Sans aucune recommandation, certains d'entre nous prescrivent, dans cette situation et à but préventif, des β -bloquants et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

À noter qu'à l'initiative de l'Association européenne d'imagerie cardiovasculaire et sous l'égide de l'ESC, un registre européen sur le suivi des complications cardiaques des chimiothérapies est sur le point de débiter.

Bibliographie

1. LANG RM, BIERIG M, DEVEREUX RB *et al.* Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*, 2006;7:79-108.
2. NEGISHI K, NEGISHI T, HALUSKA BA *et al.* Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014;15:324-331.
3. THAVENDIRANATHAN P, GRANT AD, NEGISHI T *et al.* Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:77-84.
4. MOR-AVI V, LANG RM, BADANO LP *et al.* Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*, 2011;12:167-205.

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

réalités

[Bulletin d'abonnement]

Je m'abonne à
réalités Cardiologiques

Médecin ☐ 1 an : 60 €
☐ 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne ☐ 1 an : 50 €
(joindre un justificatif) ☐ 2 ans : 70 €

Étranger ☐ 1 an : 80 €
(DOM-TOM compris) ☐ 2 ans : 120 €

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

Déductible des
frais professionnels

Nom

Prénom

Adresse

Ville

Code postal

E-mail

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

☐ Par carte bancaire (sauf American Express)

carte n°

cryptogramme date d'expiration

Signature

REVUES GÉNÉRALES

Valvulopathies

Sclérose aortique : marqueur de risque cardiovasculaire ?

RÉSUMÉ : Malgré l'augmentation de la prévalence des calcifications de la valve aortique chez les personnes âgées, de multiples études suggèrent que la sténose aortique n'est pas simplement un phénomène dégénératif dû au vieillissement mais plutôt un phénomène actif similaire à celui des lésions athérosclérotiques artérielles et coronariennes.

En effet, au niveau microscopique, les lésions habituellement constatées dans la plaque artérielle ont été retrouvées à l'examen anatomopathologique des valves aortiques explantées des patients opérés ou décédés d'une sténose aortique. De plus, d'autres études observationnelles ont montré que les patients ayant une sclérose, voire une sténose aortique, ont généralement les mêmes facteurs de risque cardiovasculaires que les patients avec lésions coronaires ou artérielles.

Le but de cette mise au point est de démontrer que la sclérose valvulaire aortique est un véritable marqueur de risque cardiovasculaire qui a beaucoup de similarités avec la maladie athérosclérotique périphérique et coronaire, tout en restant distincte de l'athérosclérose coronaire qui progresse pour son propre compte.



→ D. MOHTY
CHU Dupuytren, LIMOGES.

Définition

La sclérose valvulaire aortique (SA) est définie cliniquement par la présence d'un souffle systolique au foyer aortique léger sans abolition du B2 et sans irradiation ; ce souffle est souvent considéré comme innocent car asymptomatique. En fait, des travaux ont montré que la sclérose aortique n'est pas une trouvaille bénigne mais elle est indépendamment associée à un risque accru de morbidité et de mortalité cardiovasculaires (CV) [1].

>>> **Morphologiquement**, la SA est définie par la présence d'un épaississement focal des feuillets valvulaires aortiques épargnant les commissures et ayant une mobilité correcte et une ouverture encore préservée (*fig. 1*).

>>> **En échographie**, l'hémodynamique valvulaire est préservée et la vitesse transvalvulaire aortique au Doppler

continu ne doit pas dépasser 2,5 m/s car, au-delà de cette valeur, on parle de rétrécissement aortique.

Histologie

Des travaux histopathologiques ont démontré que la lésion initiale est provoquée par un processus inflammatoire actif similaire à celui de l'athérosclérose artérielle et coronaire [2].

En effet, il a été mis en évidence dans cette lésion la présence de cellules inflammatoires (macrophages, cellules spumeuses et lymphocytes T) associées à une accumulation de lipoprotéines athérogènes (LDL, Lp(a)) et petites molécules LDL oxydées, proche des régions calcifiées de la valve aortique. Le **tableau I** montre les similarités et différences entre la lésion valvulaire et lésion vasculaire [3].

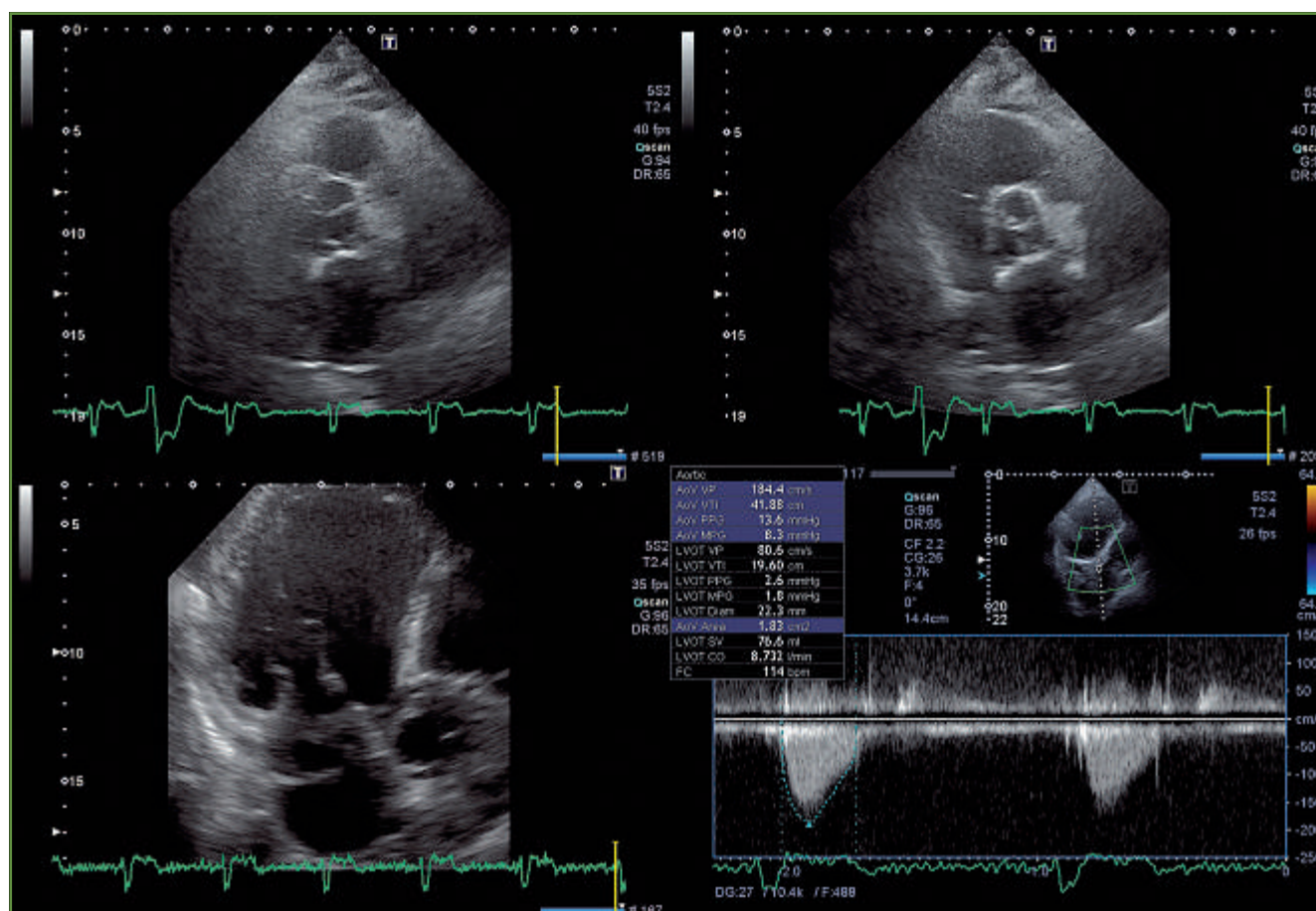


FIG. 1 : Exemple d'une valve aortique sclérotique avec cusps épaissies, mais ouverture conservée.

Variables	Lésion valvulaire	Lésion vasculaire
Cellules inflammatoires	+	++
Angiogenèse	+	+
Lipoprotéines	+	+
Lipides oxydés	+	+
Cellules médiatrices de l'ostéogenèse	+	+
Ossification hétérotopique	+	+
Calcification	++	+
Prolifération de fibroblastes	++	+
Cellules musculaires lisses	-	++
Agents infectants	±	±

TABLEAU I : Comparaison histologique entre la lésion valvulaire aortique et la lésion vasculaire (adaptée de Freeman *et al. Circ*, 2005 réf. n° 3).

On retiendra que la lésion athérosclérotique valvulaire est une lésion généralement peu ou avasculaire, contenant des fibres de collagène de type I, une richesse en fibroblastes et subissant un stress mécanique important, contrairement à la lésion vasculaire qui contient plutôt des *vasa vasorum*, du collagène de type III et des cellules musculaires lisses. Enfin, le stress mécanique direct semble moins important que sur la lésion valvulaire.

En réalité, les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse de la lésion initiale valvulaire qu'est la SA sont très complexes, impliquant des facteurs inflammatoires et athérogéniques mais également des facteurs génétiques.

REVUES GÉNÉRALES

Valvulopathies

Épidémiologie

Des travaux issus de la *Cardiovascular Health Study* (CHS) [4] ont montré qu'environ 25 % des patients entre 61 et 74 ans développent une SA. Entre 75 et 86 ans, plus de 50 % la développent et enfin seuls 10 % de patients au-delà de 90 ans ont une valve aortique complètement normale [5].

Association de la SA avec les différents facteurs de risque CV

Dans la CHS, 5 621 personnes de plus de 65 ans ont été incluses, 1 417 d'entre eux avaient une SA ; les facteurs associés à la présence de SA étaient l'âge, le sexe masculin, le tabagisme, l'hypertension, l'obésité, le taux de LDL-cholestérol et celui de lipoprotéine(a) augmentés. L'association avec l'hypertension est particulièrement forte, constante et retrouvée dans presque tous les travaux ; elle est due au stress mécanique direct de l'HTA sur les cusps aortiques [4, 6].

1. Sclérose aortique et coronaropathie

Vu les différentes associations entre la SA et les multiples facteurs de risque cardiovasculaire, il semble logique de considérer la SA valvulaire comme "une fenêtre pour les coronaires", c'est-à-dire un reflet visible macroscopiquement de ce qui passe au niveau des coronaires. En effet, une équipe coréenne en 2009 [7] a analysé les données de 165 patients ayant eu une épreuve d'effort non contributive puis une coronarographie diagnostique : la moitié de ces patients avaient une SA à l'échocardiographie, et celle-ci était associée de façon indépendante à la présence de coronaropathie significative (HR = 8,5 ; IC 95 % [3,7-19,6] ; $p < 0,01$) après ajustement pour l'âge, le sexe masculin, l'hypertension, le diabète, le tabagisme et le LDL-cholestérol $> 1,4$ g/L.

La SA s'est avérée de surcroît un élément prédicteur de l'étendue de la coronaropathie et non seulement sa présence, comme le montre un travail de 2006 [8] qui a inclus 160 patients dont 50 % avec SA et, dans ce dernier groupe, le pourcentage des patients tritronculaires était de 41 % vs 14 % dans le groupe sans SA.

Une autre équipe [9] a publié en 2004 une étude où 425 patients, admis pour douleur thoracique, avaient une échocardiographie révélant une SA valvulaire dans 50 % des cas. Dans cette population, le taux d'événements CV (décès/IDM) était deux fois plus élevé. De plus, après avoir stratifié les patients en trois groupes selon les tertiles de CRP, on voit que ceux avec SA avaient un taux d'événements CV augmentés par rapport aux patients sans SA, et ce résultat se confirme quel que soit le groupe de tertiles de CRP.

2. Sclérose aortique et athérome carotidien

L'épaisseur intima-média (EIM) au niveau carotidien a été mesurée chez 252 patients de 25 à 65 ans, dans un travail publié en 2004 [10] ; parmi ces patients, 11 % avait une SA à l'échocardiographie. L'épaisseur était de $1,53 \pm 0,39$ mm chez ceux avec SA vs $0,80 \pm 0,18$ mm chez ceux sans SA. De plus, après stratification en fonction du degré de sévérité de la SA (minime, modérée ou sévère), les auteurs ont trouvé une augmentation progressive et constante de l'EIM entre ceux avec valve aortique normale et ceux avec SA minime, modérée puis sévère, le RR était retrouvé à 12,2 (3,8-39) $p < 0,001$. Les auteurs concluent que la SA pourrait être un marqueur additionnel de l'athérosclérose vasculaire.

3. Sclérose aortique et athérome aortique

Une importante étude de la *Mayo Clinic*, la SPARC [11], incluant 381 patients

ayant eu une échographie transœsophagienne, a analysé les facteurs associés à la présence d'athérome aortique (au niveau de la jonction sino-tubulaire et de l'aorte ascendante), a retrouvé que la présence de SA y était fortement associée de façon indépendante et a confirmé les autres associations de la SA avec l'âge, le sexe masculin, l'HTA et l'homocystéinémie.

4. Sclérose aortique et sténose de l'artère rénale

Un travail de Lida *et al.*, publié en 2009 [12], a inclus 167 patients hypertendus mais n'ayant pas de maladie coronaire révélée ou connue. Tous avaient une SA à l'échocardiographie, et 25 % d'entre eux avaient une sténose de l'artère rénale à l'IRM réalisée au même moment. En analyse multivariée, la SA était associée à la présence d'une sténose de l'artère rénale de façon indépendante avec un RR = 1,58 ; IC 95 % [1,09-2,31] ; $p = 0,001$. L'explication serait la présence des mécanismes communs que sont l'inflammation chronique et l'activation du système rénine angiotensine.

5. Sclérose aortique et artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Dans un travail publié en 2010 [13], 62 patients porteurs de coronaropathie et d'AOMI ont été comparés à 38 patients avec uniquement une AOMI, 57 avec une coronaropathie isolée et 51 patients contrôles. La prévalence de SA était respectivement de 51 %, 42 %, 23 % et 18 % dans chaque groupe, significativement plus augmentée donc dans le groupe des patients ayant une AOMI isolée ou associée à une coronaropathie comparée aux contrôles ou à ceux ayant une coronaropathie seule.

6. Sclérose aortique et syndrome métabolique

L'association de la SA avec le syndrome métabolique a été initialement testée dans une étude animale canadienne.

Cette étude publiée en 2006 par Drolet *et al.* [14] a démontré qu'un régime riche en sucres rapides et matières grasses induit une calcification de la valve aortique de façon constante et relativement rapide (en quelques semaines chez la souris) avec, en plus, l'apparition d'un gradient transaortique à l'échographie associé à une épaisseur des cusps aortiques augmentée, par comparaison à des souris contrôles et qui avaient gardé des cusps normales sans gradient transaortique après sacrifice des souris.

Ces résultats ont été confirmés rapidement dans une étude clinique incluant des patients avec et sans syndrome métabolique du même centre canadien [15] ainsi que par celle de l'étude MESA [16], publiées toutes deux en 2006. En effet, la première de Briand *et al.* [15] a montré que, sur 105 patients inclus, ceux avec syndrome métabolique (38 %) avaient un taux de progression de leur sténose aortique estimée par la mesure du gradient maximal transaortique deux fois plus rapide que chez ceux sans syndrome métabolique, et cela de façon indépendante des autres paramètres influant la progression de la sténose aortique. De plus, le syndrome métabolique était un prédicteur indépendant de progression de la sténose aortique mais également de la survenue des événements cardiovasculaires.

L'étude américaine de MESA [16], incluant 6 780 patients, a retrouvé également que les hommes ayant un syndrome métabolique ont une prévalence de calcification valvulaire aortique significativement plus élevée que ceux sans syndrome métabolique et que la prévalence des calcifications valvulaires aortiques augmentait de façon parallèle au nombre des composants du syndrome métabolique. Nous avons démontré, dans une étude publiée en 2007 [17], qu'une association significative était présente entre le taux de progression des patients avec un RAC et le pourcentage de petites molécules

LDL oxydées, connues pour leur propriétés athérogéniques.

Par conséquent, il semblerait que l'hypothèse de l'implication athérogénique dans la genèse de la sclérose aortique soit confirmée. Il reste à savoir si un régime hypolipémiant ou un traitement efficace contre l'obésité abdominale pourrait empêcher son apparition ou retarder sa progression.

Pronostic des sujets avec sclérose aortique valvulaire

La présence d'un souffle systolique aortique reflétant une SA était réputée plutôt bénigne jusqu'à une publication en 1999 dans le *NEJM* par Otto *et al.* [18] de la *Cardiovascular Health Study* (CHS). Cette étude, incluant 5 621 patients âgés plus de 65 ans suivis pendant 5 ans, a montré que la SA était associée de façon indépendante à un risque accru d'événements cardiovasculaires. En effet, 29 % d'entre eux avaient une SA et 2 % un rétrécissement aortique. Au bout de 5 ans, les patients ayant une SA sans maladie coronaire à l'entrée avaient 40 % de risque accru de faire un infarctus du myocarde et une augmentation de 50 % du risque de mortalité CV.

Une autre étude américaine [9] a inclus 425 patients (68 ± 15 ans, 54 % hommes); 39 % avaient une SA à l'inclusion. Le taux de survie sans événement à 1 an était de 93 % chez les patients sans SA vs 77 % chez ceux ayant une SA moyenne à sévère ($p = 0,002$).

Les mécanismes permettant d'expliquer l'association entre la SA et les événements cardiovasculaires ne sont pas clairs, mais il est peu probable que cette association soit due à la lésion valvulaire elle-même, car l'hémodynamique valvulaire est préservée chez les patients ayant une SA et un pic de vélocité transaortique peu augmenté. De plus, la surve-

nue des événements cardiovasculaires est trop précoce pour penser qu'il s'agit de la progression de la SA vers le rétrécissement aortique.

L'hypothèse que les événements CV soient dus aux lésions *in situ* de la SA n'est pas non plus plausible, car la lésion de SA n'est pas instable ni associée à des thrombi qui pourraient migrer dans les coronaires. En réalité, l'explication la plus probable serait que la SA représente simplement un marqueur visible macroscopiquement d'un état proinflammatoire systémique et d'une athérosclérose diffuse vasculaire et coronaire. Pour renforcer cette hypothèse, un travail de 2003 dans le *JACC* [1] a analysé l'association entre la présence de SA et la dysfonction endothéliale chez 102 patients âgés de 64 ± 10 ans, 76 hommes et 35 ayant une SA. L'hyperémie endothéliale était significativement meilleure dans le groupe des patients sans SA en comparaison avec les patients avec SA (5,3 % vs 2,2 %; $p < 0,002$).

Progression vers le rétrécissement aortique

Ainsi, la SA semble être un marqueur de risque CV car elle reflète un état systémique proinflammatoire. Certains auteurs l'ont qualifié, comme on l'a vu ci-dessus, de "fenêtre pour les coronaires". Cela étant dit, d'autres travaux se sont intéressés à l'hémodynamique de la SA afin de savoir comment et à quelle vitesse elle progressait vers un véritable rétrécissement aortique.

À ce sujet, un gros travail publié il y a déjà plus de 10 ans [19], portant sur 2 000 patients porteurs d'une SA et suivis sur 7 ans, a montré que 16 % d'entre eux ont développé un RAC à la fin du suivi dont 11 % un RAC modéré, 3 % un RAC moyennement sévère et 3 % un RAC sévère. Une autre étude [20], portant sur 400 patients ayant une SA,

REVUES GÉNÉRALES

Valvulopathies

a confirmé ces résultats avec un taux de progression de 5 % vers un RAC modéré et 2,5 % vers un RAC sévère en 4 ans en moyenne. Ces résultats incitent à réaliser un suivi clinique et échocardiographique régulier (tous les 3 ans en moyenne) chez ces patients dès lors qu'une SA a été diagnostiquée. Ce suivi est bien entendu associé à un renforcement du contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire tel que la dyslipidémie, l'hypertension, le tabagisme, l'obésité et le diabète.

Statines et sclérose aortique

La sclérose et le rétrécissement aortique étant reconnus comme des pathologies athérosclérotiques actives, similaires à la maladie coronaire et vasculaire, la question évidente est de savoir si les traitements utilisés dans ces dernières ont aussi une action efficace dans la maladie valvulaire aortique. Il y a eu des études rétrospectives mais également prospectives qui se sont surtout intéressées au rôle des statines dans la progression du RAC. La plupart des études rétrospectives a montré que, chez les patients ayant des statines au long cours, le taux de progression des RAC était ralenti par rapport à ceux qui n'en avaient pas, que cette progression soit exprimée par le taux de calcium mesuré par scanner, ou par la mesure de l'aire valvulaire aortique [21], ou par la vitesse transaortique [22-24]. Malheureusement, ces résultats n'ont pas été confirmés dans les études prospectives, contrôlées et randomisées vs placebo.

En effet, l'étude SALTIRE publiée dans le *NEJM* en 2005 [25], qui a comparé l'atorvastatine 80 mg vs placebo chez 150 patients avec un suivi de 26 mois, ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes concernant la progression des calcifications valvulaires aortiques par scanner ou la sévérité du RAC par écho-Doppler cardiaque.

POINTS FORTS

- Un souffle systolique de sclérose aortique n'est pas innocent.
- Microscopiquement, la lésion de sclérose contient une infiltration lipidique par des apolipoprotéines, une infiltration par des macrophages et par des lymphocytes T et de l'inflammation chronique.
- En échocardiographie, la sclérose aortique est présente quand la vitesse transvalvulaire aortique à l'ETT est entre 1,5 et 2,5 m/s.
- Épidémiologiquement, il existe une association significative avec les autres facteurs de risque cardiovasculaires.
- En termes de pronostic, il existe un risque accru de morbidité et de mortalité cardiovasculaires.
- Les statines n'ont pas pu démontrer pour le moment leur efficacité sur la progression de la sclérose aortique.

Les résultats de l'étude SEAS en 2008 [26] sont similaires : celle-ci a inclus 1873 patients sans facteurs de risque cardiovasculaires, ayant reçu une association ézétimibe et simvastatine pendant plus de 2 ans ; là encore, aucune différence n'a été détectée en termes de progression de la vitesse transaortique maximale entre les malades traités et ceux sous placebo. En revanche, on notait un bénéfice avec moins d'événements cardiovasculaires ischémiques dans le groupe traités par ézétimibe + simvastatine comparé au groupe placebo, et ce malgré l'absence de bénéfice sur la valve.

À l'opposé, l'étude RAAVE, publiée en 2007 dans le *JACC*, a montré pour la première fois de façon prospective, en incluant 121 patients asymptomatiques ayant un RAC modéré ou sévère, que le degré de progression du RAC modéré ou sévère pouvait être ralenti par l'administration de rosuvastatine quand le taux de LDL-cholestérol était augmenté à l'inclusion, après un suivi de 73 mois en moyenne en termes de changement de la vitesse transaortique, ou de l'aire valvulaire aortique significativement ralenti dans le groupe sta-

tines en plus d'amélioration du profil lipidique [27].

Conclusion

La sclérose aortique est un phénomène non bénin, actif, significativement associée à l'athérosclérose vasculaire et coronaire dont elle partage les facteurs de risque CV. Elle est significativement corrélée avec la mortalité et la morbidité CV. Il s'agit d'un véritable marqueur de risque CV.

La progression vers le rétrécissement aortique est possible et relativement fréquente d'où la nécessité d'un suivi échocardiographique tous les 3 ans en moyenne.

La SA étant un paramètre relativement facile à détecter, il serait peut-être judicieux de l'incorporer dans la stratification globale du risque cardiovasculaire. Enfin, il n'y pas encore de traitement médicamenteux efficace pour la régression de la SA, et le rôle des statines sur le devenir de la valve aortique est toujours en cours d'évaluation.

Bibliographie

- GHARACHOLOU SM, KARON BL, SHUB C *et al.* Aortic valve sclerosis and clinical outcomes: moving toward a definition. *Am J Med*, 2011;124:103-110.
- OTTO CM, KUUSISTO J, REICHENBACH DD *et al.* Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*, 1994;90:844-853.
- FREEMAN RV, OTTO CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*, 2005;111:3316-3326.
- STEWART BF, SISCOVICK D, LIND BK *et al.* Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol*, 1997;29:630-634.
- LINDROOS M, KUPARI M, HEIKKILÄ J *et al.* Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol*, 1993;21:1220-1225.
- RABKIN SW. The association of hypertension and aortic valve sclerosis. *Blood Press*, 2005;14:264-272.
- DONG ZH, FU WG, WANG YQ *et al.* Retrograde type A aortic dissection after endovascular stent graft placement for treatment of type B dissection. *Circulation*, 2009;119:735-741.
- SOYDINC S, DAVUTOGLU V, DUNDAR A *et al.* Relationship between aortic valve sclerosis and the extent of coronary artery disease in patients undergoing diagnostic coronary angiography. *Cardiology*, 2006;106:277-282.
- CHANDRA HR, GOLDSTEIN JA, CHOUDHARY N *et al.* Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. *J Am Coll Cardiol*, 2004;43:169-175.
- YAMAURA Y, NISHIDA T, WATANABE N *et al.* Relation of aortic valve sclerosis to carotid artery intima-media thickening in healthy subjects. *Am J Cardiol*, 2004;94:837-839.
- AGMON Y, KHANDHERIA BK, MEISSNER I *et al.* Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J Am Coll Cardiol*, 2001;38:827-834.
- IDA M, MAEDA H, YAMAMOTO M *et al.* Association of renal artery stenosis with aortic jet velocity in hypertensive patients with aortic valve sclerosis. *Am J Hypertens*, 2010;23:197-201.
- LOSI MA, BREVETTI G, SCHIANO V *et al.* Aortic valve sclerosis in patients with peripheral and/or coronary arterial disease. *Echocardiography*, 2010;27:608-612.
- DROLET MC, ROUSSEL E, DESHAIES Y *et al.* A high fat/high carbohydrate diet induces aortic valve disease in C57BL/6J mice. *J Am Coll Cardiol*, 2006;47:850-855.
- BRIAND M, LEMIEUX I, DUMESNIL JG *et al.* Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2006;47:2229-2236.
- KATZ R, WONG ND, KRONMAL R *et al.* Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation*, 2006;113:2113-2119.
- MOHTY D, PIBAROT P, DESPRES JP *et al.* Association between plasma LDL particle size, valvular accumulation of oxidized LDL, and inflammation in patients with aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008;28:187-193.
- OTTO CM, LIND BK, KITZMAN DW *et al.* Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *NEJM*, 1999;341:142-147.
- COSMI JE, KORT S, TUNICK PA *et al.* The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Arch Intern Med*, 2002;162:2345-2347.
- FAGGIANO P, ANTONINI-CANTERIN F, ERLICHER A *et al.* Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis. *Am J Cardiol*, 2003;91:99-101.
- SHAVELLE DM, TAKASU J, BUDOFF MJ *et al.* HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet*, 2002;359:1125-1126.
- NOVARO GM, PEARCE GL, SPRECHER DL *et al.* Comparison of cardiovascular risk and lipid profiles in patients undergoing aortic valve surgery versus those undergoing coronary artery bypass grafting. *J Heart Valve Dis*, 2001;10:19-24.
- NOVARO GM, TIONG IY, PEARCE GL *et al.* Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation*, 2001;104:2205-2209.
- ROSENHEK R, RADER F, LOHO N *et al.* Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation*, 2004;110:1291-1295.
- COWELL SJ, NEWBY DE, PRESCOTT RJ *et al.* A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *NEJM*, 2005;352:2389-2397.
- ROSSEBO AB, PEDERSEN TR, BOMAN K *et al.* Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *NEJM*, 2008;359:1343-1356.
- MOURA LM, RAMOS SF, ZAMORANO JL *et al.* Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2007;49:554-561.

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

MISE AU POINT

Thérapeutique

Quel est le bénéfice clinique net des anticoagulants oraux dans la fibrillation atriale non valvulaire ?

RÉSUMÉ : Les recommandations récentes pour la prise en charge de la fibrillation atriale non valvulaire indiquent qu'un traitement anticoagulant par AVK ou anticoagulant oral direct (AOD) est justifié pour tous les patients qui ont un score CHA₂DS₂-VASc supérieur ou égal à 1 ou 2.

La notion de bénéfice clinique net essaie de faire la part des choses entre l'effet thérapeutique favorable attendu et les risques hémorragiques propres à ces thérapeutiques anticoagulantes. Le bénéfice clinique net des anticoagulants est positif pour les scores de risque thrombo-emboliques peu élevés, mais c'est lorsque le score CHA₂DS₂-VASc est élevé que le bénéfice du traitement est aussi le plus élevé, avec par conséquent le bénéfice le plus important pour les patients les plus âgés. En outre, le bénéfice clinique net des AODs semble confirmé par comparaison aux AVK dans la fibrillation atriale non valvulaire.



→ L. FAUCHIER
Service de Cardiologie, CHU, TOURS.

La notion de bénéfice clinique net

Les recommandations les plus récentes pour la prise en charge de la fibrillation atriale non valvulaire (FANV) indiquent qu'un anticoagulant oral est justifié pour tous les patients qui ont un score CHA₂DS₂-VASc supérieur ou égal à 1 ou 2 [1].

En d'autres termes, cela signifie qu'environ 90 % des patients avec FANV devraient être traités par anticoagulant oral du fait d'un risque d'accident vasculaire cérébral considéré comme significatif, supérieur à 1 % par an.

La prise en compte du risque hémorragique avec le score HAS-BLED n'interfère pas dans la décision de traiter mais témoigne du risque qui, en parallèle, peut être associé aux traitements anticoagulants. S'il n'est pas licite de traiter les patients dont le score CHA₂DS₂-VASc est égal à 0, c'est parce qu'il n'y a aucun bénéfice à attendre à traiter un

risque extrêmement faible d'accident vasculaire cérébral, alors qu'il existe par ailleurs un risque hémorragique propre au traitement. On approche déjà ici la notion de bénéfice clinique, qui essaie de faire la part des choses entre l'effet thérapeutique favorable attendu et les risques propres à chaque thérapeutique ayant un quelconque effet clinique.

Ainsi, il est bien démontré que ce sont les sujets âgés qui ont le plus grand bénéfice à être traités par anticoagulant oral, alors que ce sont les patients les plus fragiles. Le risque d'accident vasculaire cérébral lié à l'âge et aux autres comorbidités est significativement diminué par le traitement anticoagulant, malgré la fragilité des sujets et leur risque hémorragique qui peut être augmenté.

Le bénéfice clinique net est donc déterminé par la somme des bénéfices attendus avec le traitement de laquelle on soustrait la somme des effets néfastes [2].

Bénéfice clinique net d'un traitement =
 Σ des bénéfices du traitement $\ominus$ Σ des effets néfastes du traitement

Bénéfice clinique net du traitement anticoagulant dans la FANV =
 Σ des bénéfices attendus du traitement
 (diminution du risque thrombo-embolique/ischémique)
 $\ominus$
 Σ des effets néfastes possibles du traitement
 (surrisque hémorragique)

Ce critère d'évaluation permet également d'avoir une vue plus synthétique lorsqu'on doit évaluer simultanément plusieurs critères dans un essai thérapeutique: la mortalité, la diminution du risque d'accident vasculaire cérébral, les accidents hémorragiques, qui peuvent eux-mêmes être distingués entre les saignements extracrâniens, souvent digestifs, et les saignements intracrâniens réputés pour leur gravité et leur pronostic le plus souvent défavorable.

C'est la raison pour laquelle il est possible, dans le calcul du bénéfice clinique net, d'apporter une pondération aux effets secondaires en attribuant un poids plus élevé aux événements considérés comme les plus graves. Différentes formules (ou "manipulations") ont été rapportées, attribuant un poids plus important aux saignements intracrâniens (multiplié par 1,5 ou par 2 suivant les cas), comparativement aux autres saignements extracrâniens ou même aux accidents vasculaires cérébraux ischémiques.

Le bénéfice clinique net du traitement par antivitamines K

Historiquement, les premières études sur le bénéfice clinique net des anticoagulants ont été rapportées avec la warfarine. C'est en réalité avec l'analyse de populations et de cohortes de la vraie vie (et non pas dans des essais rando-

misés) que l'on a ainsi bien démontré le bénéfice clinique net le plus marqué chez certains patients.

Rappelons donc que, dans une population donnée, on peut déterminer des sous-groupes qui ont un risque thrombo-embolique plus ou moins élevé, évalué par les scores CHADS₂ ou CHA₂DS₂-VASc. **Il semble en revanche que, pour tous ces patients, le risque hémorragique reste relativement constant** [2]. On en conclura d'une part que le bénéfice clinique est d'autant plus élevé que les patients à risque ont un risque thrombo-embolique élevé

et que, d'autre part, il existe un point où les deux courbes de risque se croisent: pour les patients avec un risque thrombo-embolique bas, il existe un risque hémorragique incompressible et, pour ces patients, le traitement anticoagulant sera néfaste (**fig. 1**).

Cette notion, connue depuis assez longtemps, a néanmoins été révisée au début des années 2010, en indiquant l'idée que le seuil de croisement de ces deux courbes était situé à un niveau de risque thrombo-embolique beaucoup plus bas que ce que l'on pensait, aboutissant aux recommandations les plus récentes sur la prise en charge de la FANV avec des indications de traitement anticoagulant plus larges.

Il apparaît que, même si le bénéfice clinique net des AVK est positif pour les scores de risque thrombo-emboliques peu élevés, c'est lorsque le score CHADS₂ ou CHA₂DS₂-VASc est élevé que le bénéfice est aussi le plus élevé avec, par suite, un bénéfice le plus important pour les patients les plus âgés (**fig. 2**).

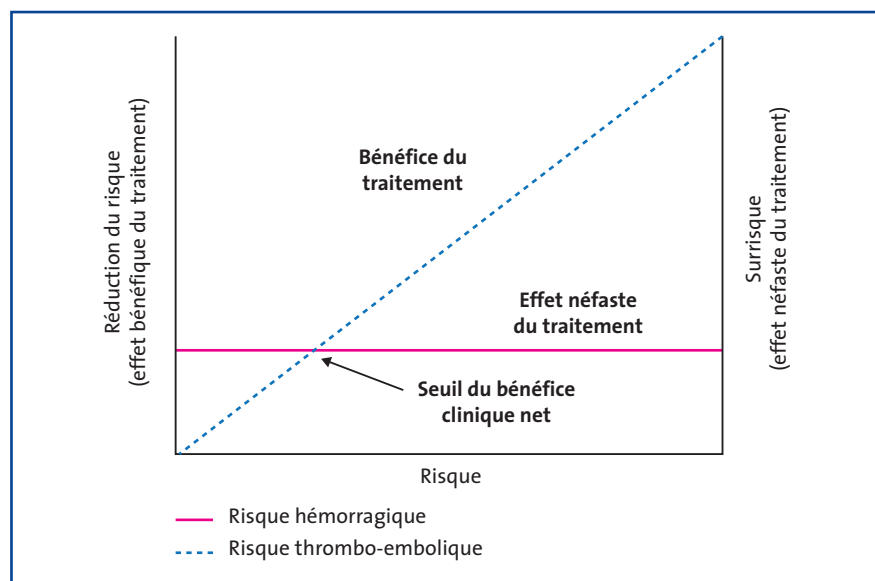


FIG. 1 : Représentation graphique du bénéfice clinique net. Le bénéfice augmente avec le risque thrombo-embolique alors que le risque hémorragique est assez constant. Le bénéfice du traitement n'apparaît qu'au-delà du seuil.

MISE AU POINT Thérapeutique

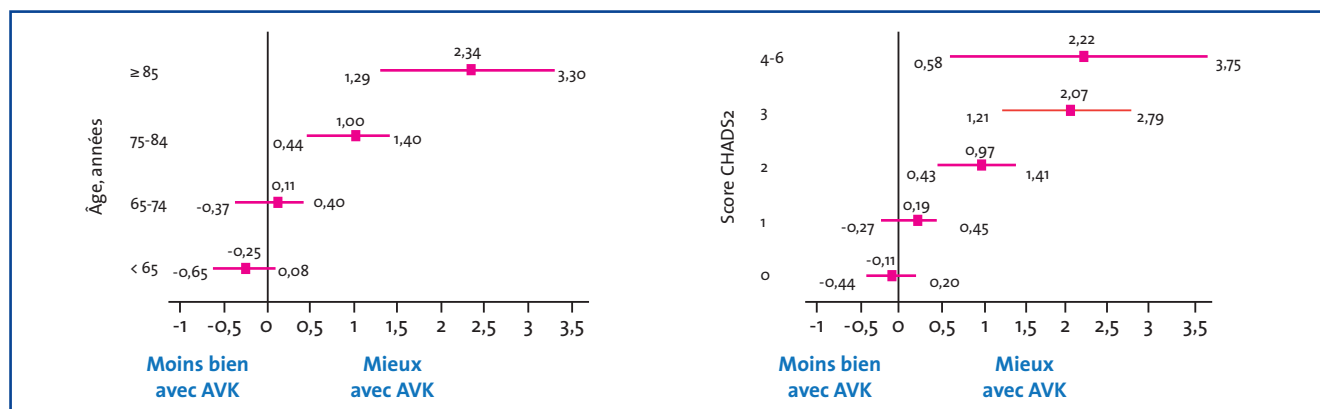


FIG. 2 : Dans la cohorte ATRIA, le bénéfice clinique net du traitement par AVK est le plus important pour les patients les plus âgés (à gauche) et pour les patients avec score CHADS₂ élevé (à droite). D'après [3].

Bénéfice clinique net (% , IC 95 %) (AVC ischémique + saignement intracranien)		AVK vs pas de traitement	
		HAS-BLED ≤ 2	HAS-BLED ≥ 3
CHADS ₂	Score 0	-0,02 (-0,09 à 0,06)	0,19 (-1,39 à 1,77)
	Score 1	0,84 (0,70 à 0,99)	0,56 (0,16 à 0,95)
	Score 2-6	1,95 (1,70 à 2,20)	2,68 (2,33 à 3,04)
CHA ₂ DS ₂ -VASC	Score 0	-0,11 (-0,20 to -0,03)	...
	Score 1	-0,02 (-0,15 à 0,11)	0,25 (-0,86 à 1,36)
	Score 2-9	1,19 (1,07 à 1,32)	2,21 (1,93 à 2,50)
Effet du traitement par l'évaluation du bénéfice clinique net :			
	Néfaste	Neutre	Bénéfique

TABLEAU 1 : Bénéfice clinique net du traitement anticoagulant chez les patients avec FANV au Danemark dans l'étude d'Olesen [4] : il n'y a que pour les patients à très bas risque thrombo-embolique (CHA₂DS₂-VASC = 0) que le traitement par AVK est néfaste. Le bénéfice le plus net du traitement se voit en cas de risque ischémique et hémorragique simultanément élevé.

On peut ainsi constater, à l'échelle d'une population, que si on se limitait à soigner uniquement les patients de moins de 75 ans, le traitement par anticoagulant n'apporterait globalement aucun avantage [3].

Le bénéfice clinique net est également le plus marqué chez les sujets qui ont à la fois un risque thrombo-embolique et un risque hémorragique élevés, ce qui pourrait paraître *a priori* contre-intuitif mais qui a parfaitement été démontré à l'échelle de la population des patients du Danemark [4] (*tableau 1*).

Bénéfice clinique net avec les anticoagulants oraux directs (AODs)

Rappelons qu'il y a eu, depuis 2010, quatre essais randomisés de grande taille comparant les AODs aux AVK chez les patients ayant une FANV et à risque thrombo-embolique modéré ou élevé. Les résultats de ces essais sont très homogènes.

Une méta-analyse, publiée tout récemment dans le *Lancet* [5], a regroupé 42 411 patients sous AODs et 29 272 patients sous AVK.

L'analyse des résultats montre, en faveur des AODs, une réduction significative des AVC et des embolies systémiques de 19 % (RR : 0,81 ; IC 95 % : 0,73-0,91), une réduction significative des hémorragies intracrâniennes de 51 % (RR : 0,48 ; IC 95 % : 0,39-0,59), une diminution significative de la mortalité de 10 % (RR : 0,90 ; IC 95 % : 0,85-0,95), une réduction non significative des hémorragies majeures de 14 % (RR : 0,86 ; IC 95 % : 0,73-1,00) et, enfin, une augmentation significative des saignements gastro-intestinaux de 25 % (RR : 1,25 ; IC 95 % : 1,01-1,55) (*fig. 3*).

Les données rapportées concernant le bénéfice clinique net des AODs ont utilisé les mêmes principes de somme des différents événements que pour les AVK. De la même manière, les différentes évaluations ont été effectuées en accordant un poids plus important aux accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (pouvant avoir "le coût" d'un quart, de la moitié ou de trois quarts d'un décès lorsqu'on faisait une évaluation pondérée de tous les événements).

Le bénéfice clinique net des AODs, défini par la somme des accidents vasculaires cérébraux, des infarctus du myocarde, des décès et des saignements sévères **n'est pas significativement modifié quand on prend en compte un critère supplémen-**

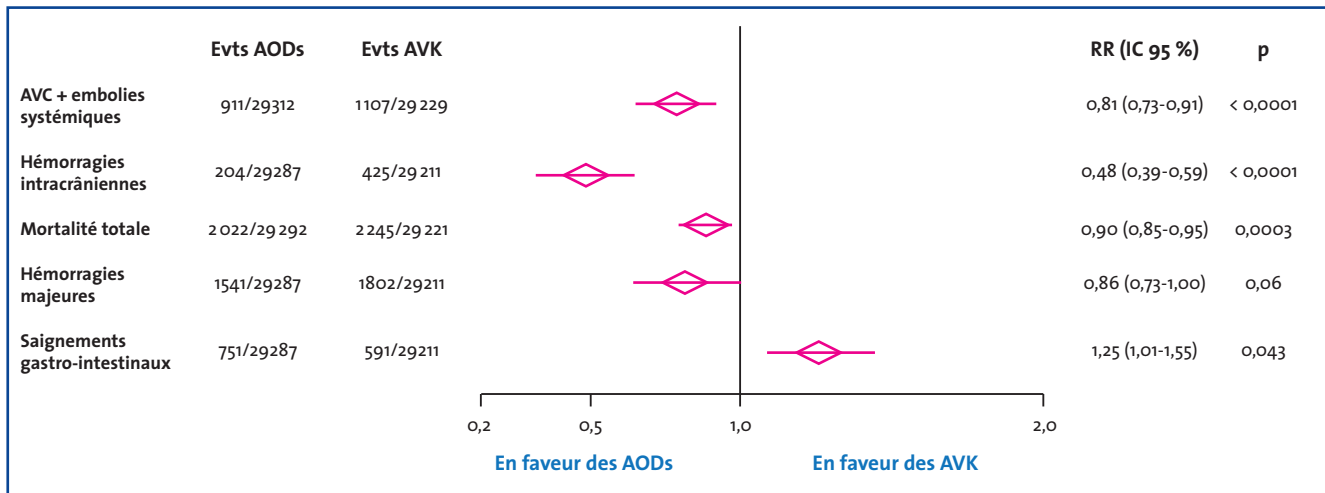


Fig. 3 : Principaux résultats de la méta-analyse de Ruff. D'après [5].

taire qui est l'équilibration de l'INR pour les patients traités par AVK. Ce dernier critère ne devrait donc pas être un élément définitif permettant d'affirmer que les AVK pourraient faire aussi bien que les AODs chez les patients ayant un INR bien équilibré. On remarquera toutefois que le bénéfice est numériquement le plus marqué dans les populations où l'INR était mal équilibré [6].

Au-delà de la balance entre risque d'accident vasculaire cérébral et d'hémorragie, l'existence d'une cardiopathie ischémique surajoutée et d'événements coronariens est un problème supplémentaire qui entre volontiers en ligne de compte pour les patients avec FANV. Les stratégies antithrombotiques sont complexes pour ces patients avec un dilemme sur les meilleures stratégies antiplaquettaires au décours des phases aiguës post-implantation de stents, et des discussions pour savoir si les AVK ou les AODs sont préférables.

manifeste de ces traitements à l'échelle des populations à risque modéré ou élevé d'AVC [4, 7].

Pour conclure, on rappellera cependant que les événements thrombo-emboliques et les accidents hémorragiques ne sont qu'une partie des événements cardiovasculaires pouvant affecter les patients avec FANV. Dans une étude publiée par E. Marijon *et al.*, issue des données d'un essai évaluant un AOD, il n'y avait "que" 60 % de décès d'origine cardiovasculaire et seulement 7 % de décès liés aux accidents vasculaires cérébraux et 3 % de décès liés aux hémorragies [8]. Il y a eu parallèlement 22 % de décès subits, 15 % de décès par insuffisance cardiaque, 15 % de décès par cancers et 6 % de décès par insuffisance respiratoire, ce qui témoigne bien de la prise en charge nécessairement plurifactorielle, indispensable pour ces patients, si l'on souhaite leur apporter un authentique bénéfice clinique global.

Conclusion

Globalement, le risque hémorragique ne doit donc pas limiter la prescription d'AVK ou celle des AODs dans la FANV, compte tenu du bénéfice clinique net

Bibliographie

1. CAMM AJ, LIP GY, DE CATERINA R *et al.* ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 2012;33:2719-2747.
2. SUTTON AJ, COOPER NJ, ABRAMS KR *et al.* A Bayesian approach to evaluating net clinical benefit allowed for parameter uncertainty. *J Clin Epidemiol*, 2005;58:26-40.
3. SINGER DE, CHANG Y, FANG MC *et al.* The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 2009;151:297-305.
4. OLESEN JB, LIP GY, LINDHARDSEN J *et al.* Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011;106:739-749.
5. RUFF CT, GIUGLIANO RP, BRAUNWALD E *et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2014;383:955-962.
6. WALLENTIN L, LOPES RD, HANNA M *et al.* Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*, 2013;127:2166-2176.
7. BANERJEE A, LANE DA, TORP-PEDERSEN C *et al.* Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a "real world" atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*, 2012;107:584-589.
8. MARIJON E, LE HEUZEY JY, CONNOLLY S *et al.* RE-LY Investigators. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation*, 2013;128:2192-2201.

L'auteur a déclaré avoir reçu des honoraires d'orateur ou être consultant pour les laboratoires suivants : Bayer, BMS Pfizer, Boston Scientific, Boehringer Ingelheim, Medtronic, Novartis, Sanofi aventis.

MISE AU POINT

Thérapeutique

La Commission de la Transparence a situé les AODs en 1^{re} ou 2^e intention.

Le choix de l'anticoagulant sera fait au cas par cas, en fonction des facteurs suivants : âge, poids, fonction rénale, qualité prévisible de l'observance, souhait du patient après information adaptée, etc. [1].

La prescription des AODs peut notamment être envisagée [1] :

- chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte [1] ;
- ou chez les patients chez lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR [1].

Les complications des anticoagulants étant plus fréquentes chez les sujets âgés et chez les sujets ayant une insuffisance rénale, il faut être particulièrement prudent dans la prescription des anticoagulants oraux directs dans ces situations et respecter scrupuleusement les recommandations des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et de l'AMM de ces produits.

Avant toute prescription se référer aux RCP et aux recommandations de bonnes pratiques.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun argument scientifique pour remplacer un traitement par AVK efficace et bien toléré par un autre anticoagulant oral.

Les anticoagulants oraux directs ne nécessitent pas, contrairement aux AVK, de surveillance biologique [2]. Il n'y a donc pas lieu de réaliser des INR ou tout autre test biologique régulièrement [2]. Les tests d'hémostase classiques (TP pour taux de prothrombine, TCA pour temps de céphaline activée) ou d'autres sont sensibles aux AODs. En revanche, ils ne sont pas adaptés à la surveillance de ces anticoagulants qui, en pratique clinique, ne requièrent pas de dosage. Pour cette raison, il est indispensable de prévenir les patients de la nécessité d'avertir tout professionnel de santé, y compris les biologistes, lors d'une prise de sang, des médicaments qu'ils prennent et tout particulièrement en ce qui concerne les anticoagulants [2]. Dans certains cas particuliers, des dosages ont été développés afin de suivre l'efficacité de ces traitements ou leur surdosage. Ils restent d'interprétation difficile et leur utilisation est rarement nécessaire [2].

Néanmoins, comme avec tout traitement anticoagulant, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique particulière [3].

Bibliographie

1. Fiche Bon Usage du Médicament – Anticoagulants Oraux Non Antivitamines K – HAS – juillet 2013.
2. Q&A Anticoagulants et nouveaux anticoagulants - ANSM – Octobre 2013.
3. Vous et votre traitement anticoagulant. 2011. Comité de rédaction sous la présidence du Pr MM Samama : Conseil et comité scientifiques de la Ligue française contre la maladie veineuse thromboembolique et Comité scientifique du Groupe Interdisciplinaire Trousseau sur les Antithrombotiques. <http://www.gita-thrombose.org> (Consulté le 29/06/2012).

Information réalisée en collaboration avec le laboratoire Bayer HealthCare

REPÈRES PRATIQUES

Cardiopathies congénitales

Où chercher des références ou un conseil pour des cardiopathies congénitales chez l'adulte ?

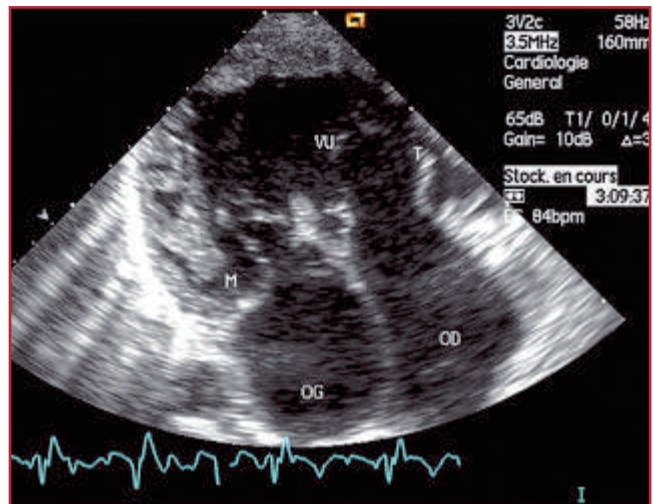


→ **M. LADOUCEUR,
E. BARRE, L. ISERIN**
Unité des Cardiopathies
congénitales de l'Adulte,
Centre de Références
des Malformations
cardiaques congénitales
complexes, M3C,
Necker-Hôpital européen
Georges-Pompidou,
PARIS.

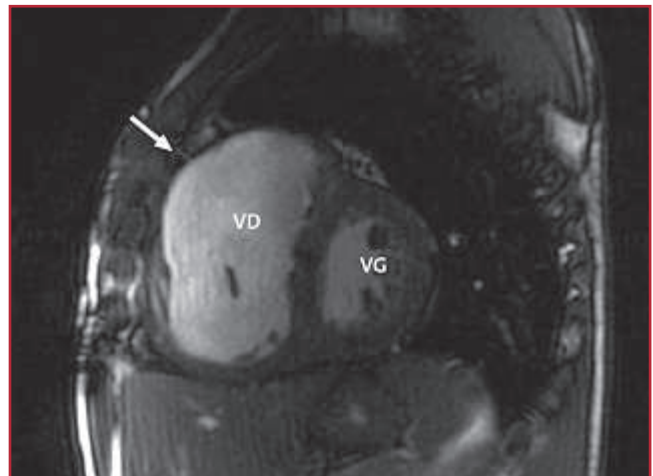
Les cardiopathies congénitales de l'adulte : une population grandissante

Grâce aux progrès considérables de la chirurgie cardiaque, 80 à 85 % des enfants nés avec une malformation cardiaque atteignent désormais l'adolescence et l'âge adulte. Les cardiopathies congénitales deviennent ainsi la première cause d'atteinte cardiaque chez le jeune adulte dans les pays occidentaux. Cette population continue à croître du fait de l'allongement de leur espérance de vie. La diminution du taux de mortalité opératoire à moins de 5 % est également à l'origine de cette croissance, telle que dans les prochaines décennies 1 jeune adulte sur 150 aura une cardiopathie congénitale.

On estime aujourd'hui que les patients adultes avec une cardiopathie congénitale sont plus nombreux que les enfants [1], avec une augmentation considérable de la prévalence des cardiopathies congénitales sévères, de l'ordre de 85 %, contre 22 % chez les enfants sur la même période. Une estimation de la population adulte atteinte de cardiopathie congénitale au Royaume-Uni en 2010 fait état de 185 000 individus ; en l'absence de données épidémiologiques françaises et en extrapolant les données britanniques, on peut raisonnablement estimer que 100 000 adultes ont une cardiopathie congénitale sur notre territoire. Les cardiologues seront donc de plus en plus sollicités pour prendre en charge ces patients.



Ventricule unique exploré en échographie (incidence 4 cavités), qui est une cardiopathie congénitale complexe cyanogène dont le suivi spécialisé dans un centre de cardiopathie congénitale de l'adulte doit être régulier. OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ; VU : ventricule unique.



IRM cardiaque d'un patient opéré d'une tétralogie de Fallot, compliquée d'une insuffisance pulmonaire massive avec dilatation du ventricule droit (VD) et dyskinésie infundibulaire (flèche), justifiant d'une évaluation dans un centre spécialisé pour décider d'un éventuel remplacement valvulaire pulmonaire.

REPÈRES PRATIQUES

Cardiopathies congénitales

Quand et comment prendre en charge les cardiopathies congénitales ?

Selon les recommandations de l'ACC/AHA [2], la prise en charge des patients avec une cardiopathie congénitale complexe ou de sévérité intermédiaire (**tableaux I et II**) ne peut être effectuée par un cardiologue généraliste qu'en collaboration avec un spécialiste dans ce domaine (classe I C). Pour les patients avec un faible risque de complication (groupe des cardiopathies congénitales simples [**tableau III**]), il

Cardiopathies congénitales de sévérité intermédiaire qui doivent être suivies de manière périodique dans un centre spécialisé régional (niveau 1, conjointement avec un niveau 2)

- Tunnel aortoventriculaire
- Anomalie du retour veineux partiel ou total
- Canal atrioventriculaire partiel ou total
- Coarctation aortique
- Anomalie d'Ebstein
- Obstacle infundibulo-pulmonaire
- CIA *ostium primum*
- Canal artériel persistant
- Insuffisance pulmonaire moyenne à importante
- Sténose valvulaire pulmonaire modérée à sévère
- Fistule/anévrisme du sinus de Valsalva
- Sténose aortique supra et sous-valvulaire (en dehors de la CMH)
- Tétralogie de Fallot
- CIV associée à une autre malformation cardiaque

TABLEAU I : Classification et recommandations de prise en charge selon l'ACC/AHA [2].

Cardiopathies congénitales complexes devant être suivies exclusivement et régulièrement dans un centre spécialisé (niveau 1 des recommandations de l'ESC)

- Conduit valvé ou non valvé entre le ventricule droit et les artères pulmonaires
- Cardiopathies congénitales cyanogènes
- Ventricule à double issue
- Syndrome d'Eisenmenger
- Circulation type Fontan
- Atrésie mitrale
- Ventricule unique
- Atrésie pulmonaire
- Maladie vasculaire pulmonaire obstructive
- Transposition des gros vaisseaux
- Atrésie tricuspide
- Tronc artériel commun
- Toutes anomalies de connections auriculo-ventriculaires ou ventriculo-artérielles (double discordance, *criss-cross*, isomérisme, hétérotaxie)

TABLEAU II : Classification et recommandations de prise en charge selon l'ACC/AHA [2].

Cardiopathies congénitales simples pouvant être suivies par un cardiologue généraliste (niveau 2 et 3 selon les recommandations de l'ESC)

- Lésions natives
- Pathologie aortique congénitale isolée
- Pathologie mitrale congénitale isolée (excepté valve en parachute, fente mitrale)
- Petite communication interauriculaire et PFO
- Petite communication interventriculaire isolée
- Sténose pulmonaire minime
- Petit canal artériel
- Lésions opérées
- Canal artériel occlus (sectionné ou ligaturé)
- CIA *ostium secundum* ou *sinus venosus* réparée sans shunt résiduel
- CIV réparée sans shunt résiduel

TABLEAU III : Classification et recommandations de prise en charge selon l'ACC/AHA [2].

est recommandé d'avoir au moins une fois une évaluation dans un centre spécialisé régional pour déterminer le suivi (classe I C). Un suivi régulier (tous les 12 à 24 mois) dans un centre spécialisé régional est recommandé pour la plupart des patients adultes avec une cardiopathie congénitale complexe ou intermédiaire, les cardiopathies les plus sévères pouvant justifier d'un suivi biannuel.

Lorsque ces patients nécessitent une hospitalisation ou un soin urgent, il est souhaitable qu'ils soient transférés dans un centre où se trouve une unité spécialisée dans les cardiopathies congénitales, en particulier lorsqu'il s'agit d'un problème cardiaque aigu ou qu'une intervention sous anesthésie est nécessaire pour une complication extracardiaque. Cette recommandation est surtout à appliquer pour les cardiopathies complexes (et surtout les cardiopathies cyanogènes) ou de sévérité intermédiaire. C'est le cas de l'arythmie atriale, qui est le motif le plus fréquent d'admission des patients congénitaux adultes. Le traitement de ces troubles du rythme doit faire l'objet d'une attention particulière (pathologie du cœur droit souvent associée, précautions concernant les antiarythmiques proarythmiques, dysfonction sinusale associée). Une réévaluation du problème hémodynamique après réduction du trouble du rythme est souvent nécessaire chez des patients souvent perdus de vue et qui ne consultent que pour un phénomène aigu.

Selon les recommandations de l'ESC [3], le suivi de ces patients peut aussi être classé selon trois niveaux :

- niveau 1 : les patients qui nécessitent exclusivement des soins dans un centre spécialisé ;
- niveau 2 : les patients dont les soins courants peuvent être effectués dans un service de cardiologie générale ;

– niveau 3 : les patients qui peuvent être pris en charge dans des services non spécialisés (avec accès à des soins spécialisés si nécessaire).

Les patients avec une cardiopathie congénitale qui doivent être vus dans un centre spécialisé sont aussi ceux avec un risque de mort subite (p. ex. la tétralogie de Fallot), de réopération ou de complications de leur état (p. ex. la transposition des gros vaisseaux corrigée).

Où chercher des références ou un conseil pour des cardiopathies congénitales chez l'adulte ?

Dans tous les centres hospitalo-universitaires, l'accroissement de la population a rendu nécessaire l'organisation des soins de ces patients et leur transition des services de pédiatrie aux services d'adulte. Dans chaque région, des médecins formés à ces pathologies commencent à prendre en charge les patients au sein d'unités d'adulte. L'organisation spécifique est dépendante à la fois de la géographie des hôpitaux pédiatriques et adultes et du lieu d'exercice des cardiopédiatres (pédiatrique ou adulte).

Dans le cas des cardiopathies congénitales complexes ou de sévérité intermédiaire, il est souhaitable de prendre contact avec ces centres de référence ou de compétence pour organiser la prise en charge de ces patients, mais aussi en cas de nouvel événement clinique cardiaque ou extracardiaque (p. ex. évaluation avant une chirurgie extracardiaque) qui justifierait d'une nouvelle évaluation spécialisée.

Les praticiens intéressés par la prise en charge des patients atteints d'une cardiopathie congénitale complexe peuvent consulter les recommandations publiées par l'HAS en 2008 ou se connecter au site www.achd-library.com ou au site de l'ESC (recommandations 2010 de l'ESC [4] : www.escardio.org) pour obtenir les recommandations de prise en charge spécifiques à chacune des malformations cardiaques, références à l'appui.

POINTS FORTS

- ➞ **Cardiopathies simples :** suivi en cardiologie générale + une évaluation au moins une fois par un centre spécialisé.
- ➞ **Cardiopathies de sévérité intermédiaire :** évaluation dans un centre spécialisé, collaboration avec un cardiologue spécialisé, suivi annuel conjoint par des cardiologues généraliste et spécialiste.
- ➞ **Cardiopathies complexes :** évaluation par un centre spécialisé, suivi annuel, voire biannuel, par un cardiologue spécialisé dans les cardiopathies congénitales + suivi conjoint avec cardiologue généraliste.
- ➞ **Complications cardiaques ou extracardiaques :** prise en charge dans un centre avec une unité spécialisée dans les cardiopathies congénitales.

Bibliographie

1. MARELLI AJ, MACKIE AS, IONESCU-ITTU R *et al.* Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation*, 2007;115:163-172.
2. WARNES CA, WILLIAMS RG, BASHORE TM *et al.* ACC/AHA 2008 Guidelines for the management of adults with congenital heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of adults with congenital heart disease). *Circulation*, 2008;118:2395-2451.
3. DEANFIELD J, THAULOW E, WARNES C *et al.* Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J*, 2003;24:1035-1084.
4. BAUMGARTNER H, BONHOEFFER P, DE GROOT NM *et al.* ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010): The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2010. [Epub ahead of print].

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

SYMPOSIUM
TUC 2014

Nouvelles perspectives dans le traitement anticoagulant par voie orale

F. PICARD

Service de Cardiologie, Hôpital Saint-Joseph, PARIS.

Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO), aussi appelés anticoagulants oraux directs (AOD), semblent être une alternative fiable aux AVK. Ils ont fait la preuve de leur efficacité dans de nombreux essais, aussi bien dans la fibrillation atriale que dans la maladie thrombo-embolique veineuse.

Un symposium organisé par les laboratoires Daiichi Sankyo, à l'occasion du TUC 2014, a été consacré aux nouvelles perspectives dans le traitement anticoagulant par voie orale.

Lecture critique et enseignements des grands essais sur les AOD dans la FA

Après avoir passé en revue les études RE-LY, ROCKET-AF et ARISTOTLE, le Pr P.G. Steg a présenté l'étude ENGAGE AF-TIMI48 [1], consacrée au dernier venu sur le marché des AOD : l'edoxaban. Cet essai multicentrique, en double aveugle, a inclus 21 105 patients en FA à risque modéré ou élevé (CHADS2 $\geq$ 2). Les patients étaient randomisés pour recevoir soit de la warfarine, soit de l'edoxaban à la dose de 30 ou 60 mg en une prise par jour (dans chacun de ces 2 bras, la dose d'edoxaban pouvait être réduite de moitié soit 15 ou 30 mg/j si le patient présentait un poids inférieur ou égal à 60 kg, une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 mL/min, ou prenait simultanément un inhibiteur de la Pgp). À l'issue d'un suivi médian de 2,8 ans, le pourcentage annuel d'événements concernant le critère primaire (nombre d'AVC ou embolies systémiques) était de 1,50 % avec la warfarine, de 1,18 % avec la forte dose d'edoxaban

et de 1,61 % avec la faible dose. Les deux doses d'edoxaban ont satisfait le critère de non infériorité, même si les AVC semblaient un peu plus nombreux avec la dose de 30 mg mais de manière non statistiquement significative.

Au-delà du critère primaire, l'edoxaban permet une réduction du risque d'AVC hémorragiques avec un *hazard ratio* de 0,54 pour la forte dose d'edoxaban (60/30 g/j) et de 0,33 pour la faible dose (30/15 mg/j). Concernant les hémorragies majeures, les deux doses d'edoxaban faisaient significativement mieux que la warfarine. On retrouve par ailleurs le même phénotype hémorragique qu'avec les autres nouveaux anticoagulants, notamment une augmentation des saignements digestifs avec la forte dose. Une diminution de ces saignements digestifs était néanmoins notée avec la faible dose.

Une méta-analyse ayant regroupé les 71 683 patients inclus dans les études menées avec les quatre AOD (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE et ENGAGE

AF-TIMI 48) a récemment été publiée dans le *Lancet* [2]. Elle confirme les bons résultats des AOD. Ceux-ci présentent un rapport bénéfice/risque favorable, avec une diminution significative des AVC et des embolies systémiques, des hémorragies intracrâniennes et de la mortalité toutes causes. On note un risque similaire d'hémorragie majeure par rapport à la warfarine, mais un risque accru d'hémorragies gastro-intestinales. Il n'était pas retrouvé de différence significative concernant le nombre d'infarctus du myocarde.

P.G. Steg a proposé un algorithme de choix des AOD en fonction des caractéristiques du patient, adapté de l'algorithme proposé par Savelieva *et al.* dans *Clinical Cardiology* (fig. 1).

De nombreuses questions restent néanmoins en suspens, notamment sur la gestion des hémorragies, le dosage biologique des AOD, la surveillance de l'observance au traitement, la fréquence du contrôle de la fonction rénale ainsi que le coût de ces traitements.

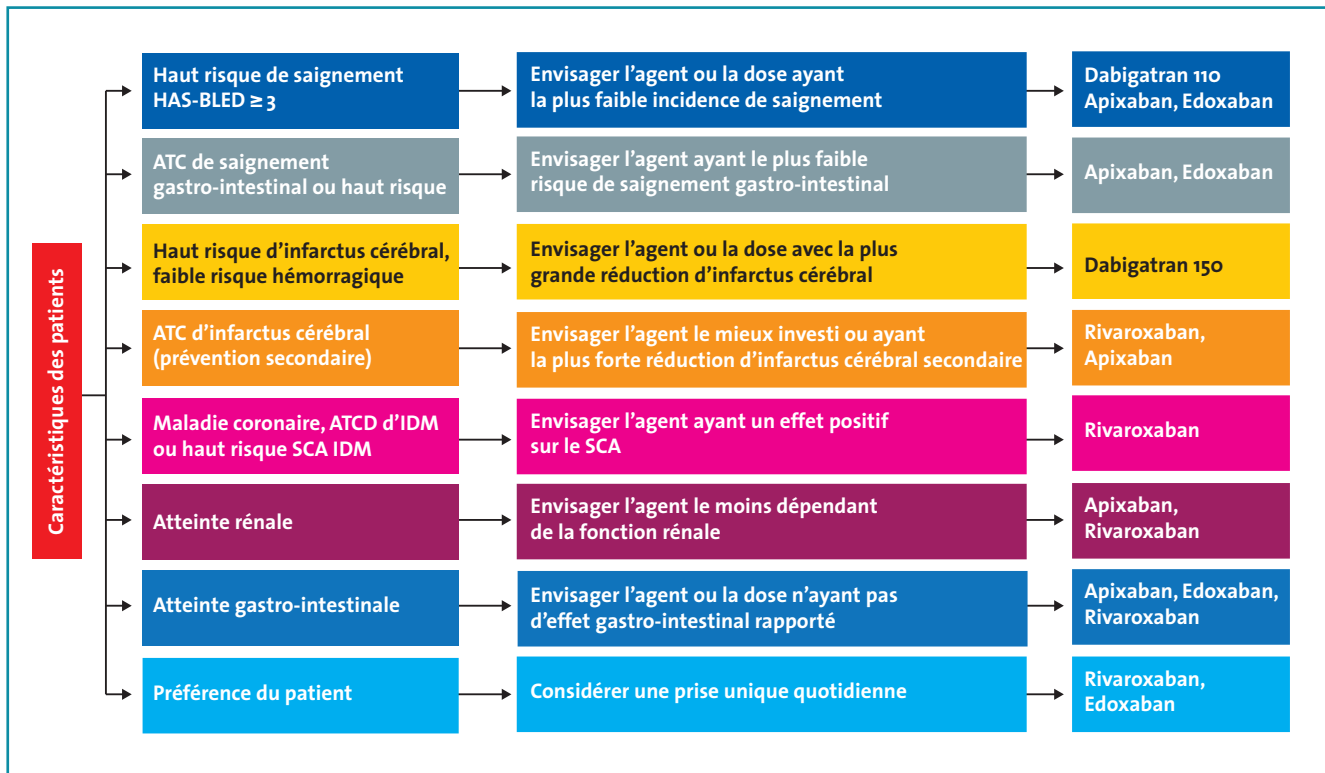


FIG. 1 : Propositions de choix de l'anticoagulant en fonction de la situation clinique dans la FA non valvulaire. Tableau dérivé des propositions de Savelieva *et al.* dans *Clinical Cardiology*.

Lecture critique et enseignements des grands essais dans la MTEV

Les 2 cibles des AOD dont nous disposons sont le facteur IIa pour le dabigatran et le facteur Xa pour le rivaroxaban, l'edoxaban et l'apixaban. Ils ont tous un effet anticoagulant immédiat et leur demi-vie est en moyenne de 12 heures. Leur élimination étant essentiellement rénale, ils sont contre-indiqués chez les patients ayant une clairance inférieure à 30 mL/min selon Cockcroft-Gault. Il faut également les prescrire avec prudence chez les patients traités en même temps par des inducteurs ou des inhibiteurs de la PgP ou du CYT450 3A4.

En ce qui concerne la MTEV, les études RECOVER et RECOVER II ont évalué le dabigatran, sur 5 000 patients, prétraité par héparine pendant au moins 5 jours

puis par dabigatran 150 mg $\times$ 2/j ou par warfarine. Les résultats montrent une non infériorité concernant l'efficacité et une diminution du nombre d'hémorragies graves. Mêmes conclusions pour les études EINSTEIN DVT et PE menées en ouvert pour le rivaroxaban, et AMPLIFY pour l'apixaban. Ces deux études sont intéressantes car elles ont évalué ces molécules sans prétraitement par héparine.

Dans l'étude HOKUSAI-VTE évaluant l'edoxaban en une prise quotidienne chez 8 292 patients, 4 921 présentant une thrombose veineuse profonde (TVP) et chez 3 319 patients victimes d'embolie pulmonaire (EP), l'edoxaban s'est également montré non inférieur à la warfarine en prévention des récurrences et supérieur sur la réduction de la survenue d'événements hémorragiques. L'élément original de cet essai thérapeutique était la

possibilité d'une adaptation posologique. La posologie était réduite de 60 mg/j à 30 mg/j chez les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 mL/min (6-7 %), ou un poids $\leq$ 60 kg (12-13 %), ou encore qui recevaient parallèlement un inhibiteur de la glycoprotéine P. Il est intéressant de noter que cette étude ayant inclus des patients plus graves a montré des résultats encourageants : parmi les patients présentant une EP avec dysfonction VD (NT-proBNP $>$ 500 pg/mL), le pourcentage d'événements thrombo-emboliques était de 3,3 % dans le groupe traité par edoxaban, contre 6,2 % dans le groupe warfarine (RR : 0,52 ; [0,28-0,98]). En ce qui concerne la tolérance, moins d'hémorragies fatales et intracrâniennes ont également été enregistrées dans le groupe edoxaban.

Une méta-analyse récemment publiée dans le *Journal of Thrombosis and*

SYMPOSIUM TUC 2014

Haemostasis [3] a rapporté une efficacité globale comparable aux AVK dans la MTEV aiguë, associée à une réduction significative du risque d'hémorragies majeures et fatales.

Les AOD permettent donc un traitement simplifié sans nécessité de surveillance biologique, avec une efficacité au moins équivalente et une diminution du risque hémorragique grave dans la MTEV a indiqué le Pr H. Decousus. Il faudra néanmoins attendre les études post-AMM pour évaluer ces résultats dans la "vraie vie".

Comment sécuriser le bon usage pour chaque patient

Quels que soient les anticoagulants prescrits, anciens ou nouveaux, ceux-ci sont efficaces mais potentiellement dangereux. Il est donc nécessaire de sécuriser leur utilisation au maximum.

Concernant le patient, il a été mis en place des structures d'aides à l'obser-

vance adaptée à son état cognitif et à son environnement psychosocial de ce dernier. Une évaluation de l'observance peut se faire à l'aide du score SAME-TT₂R proposé par Apostolakis *et al.* [4] Des aides simples comme un calendrier, un rappel par SMS ou des structures de télé-médecine peuvent également être utiles.

Pour sécuriser la filière médicale, il faudra être vigilant au bon respect des indications de prescription et au respect de l'éligibilité aux AOD (absence d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale ou d'interactions médicamenteuses). Le GIHP a récemment proposé des recommandations pour préciser les circuits et les algorithmes de gestion des épisodes de risque majoré des événements hémorragiques et thrombotiques. Le document est téléchargeable en ligne sur le site du GIHP : eurekaapro.fr.

Enfin, il faut identifier et informer tout le réseau de soin (médecin référent, spécialistes, pharmaciens, laboratoires, infirmières) en remettant un courrier explicatif à chacun de ces destinataires.

"Si ces règles simples sont mises en place, on n'évitera pas tous les mauvais usages et tous les accidents des AOD, mais on aura limité la majorité des accidents évitables" a conclu le Pr L. Drouet.

Bibliographie

1. GIUGLIANO RP, RUFF CT, BRAUNWALD E *et al.* Edoxaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med*, 2013; 369:2093-2104.
2. RUFF CT, GIUGLIANO RP, BRAUNWALD E *et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2014; 383:955-962.
3. VAN DER HULLE T, KOOIMAN J, DEN EXTER PL *et al.* Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2014;12:320-328.
4. APOSTOLAKIS S, SULLIVAN RM, OLSHANSKY B *et al.* Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score. *Chest*, 2013;144:1555-1563.

Offre d'emploi



10 minutes Toulouse, SCP 9 cardiologues, toutes techniques non invasives (test d'effort, Holter, MAPA, ETO, écho de stress, écho-Doppler vasculaire, coroscanner, IRM cardiaque...), dans clinique MCO en expansion cherche 1 ou 2 remplaçant(e)s, ancien CCA de préférence en vue association cause activité en forte croissance.

Compétence écho-stress et/ou écho-Doppler vasculaire appréciée(s).

Possibilité d'hospitalisation (médecine, soins continus, réa...).

Très bonne qualité de vie

Contact : E-mail : scpcardioccitanie@wanadoo.fr
Tél. : 05 61 51 88 13

SYMPOSIUM TUC 2014

Les anticoagulants oraux : quels enjeux dans la pratique courante ?

F. PICARD

Service de Cardiologie, Hôpital Saint-Joseph, PARIS.

Depuis 5 ans, de nouveaux anticoagulants directs (ADO) sont apparus sur le marché et semblent être une alternative fiable aux AVK. Ils peuvent, comme les autres anticoagulants, être à l'origine de complications hémorragiques parfois graves. Leur utilisation dans la pratique courante a donné lieu à un symposium rassemblant urgentistes, hématologues et cardiologues, organisé par les laboratoires Boehringer, dans le cadre du TUC 2014.

La fibrillation atriale (FA) aux urgences

La prise en charge de la FA aux urgences comporte plusieurs étapes : la confirmation du diagnostic, l'identification de causes secondaires et l'évaluation de sa gravité et de ses risques évolutifs. En effet, les patients souffrant de FA ont 5 fois plus de risque d'AVC, 3 fois plus de risque d'insuffisance cardiaque, 3 fois plus de risque d'hospitalisation et une mortalité 2 fois plus élevée, à âge égal, par rapport à la population générale. Tous les patients n'étant pas égaux face à la FA, il est important de déterminer lesquels sont le plus à risque. Plusieurs échelles de scores ont été mises en place : la sévérité des symptômes est précisée par la classification EHRA, le risque thromboembolique par le score CHA2DS2-VASc et le risque hémorragique par le score HAS-BLED.

Concernant la stratégie antithrombotique, les dernières recommandations sur la prise en charge de la FA datant de 2010 ont été amendées en 2012 [1]

pour introduire les AOD, a rappelé F. Lapostolle. Les études scientifiques, notamment l'étude récemment publiée dans le *Lancet* [2] rassemblant tous les AOD dans une méta-analyse, ont démontré que le risque hémorragique cérébral était divisé par 2 par rapport à la warfarine avec une protection au moins aussi bonne face aux AVC ischémiques.

La FA prenant une place de plus en plus importante aux urgences, il est important de bien en connaître les modalités de prescription des AOD et de savoir gérer les accidents hémorragiques.

La gestion du risque hémorragique

Les deux cibles des AOD sont le facteur IIa pour le dabigatran et le facteur Xa pour le rivaroxaban, l'edoxaban et l'apixaban. Leur demi-vie est plus courte que celle des AVK (12-14 heures en moyenne) et leur élimination, essentiellement rénale. Ceux-ci sont donc contre-indiqués chez

les patients ayant une clairance inférieure à 30 mL/min selon Cockcroft-Gault.

Les données dont nous disposons actuellement montrent une diminution du nombre d'accidents hémorragiques avec les AOD. En effet, une méta-analyse récente [3] a rapporté des données rassurantes sur le risque hémorragique des AOD vs AVK. Le phénotype hémorragique des patients sous AOD semble différent, avec une diminution des taux de saignements intracrâniens de 30 à 40 % quelle que soit la molécule, mais avec, en contrepartie, une augmentation modérée des saignements intestinaux. Une étude de phase IV danoise, publiée dans le journal de l'*American College of Cardiology*, incluant environ 5 000 patients traités par dabigatran [4], a également rapporté une diminution du risque de saignements intracrâniens et intestinaux à la dose de 110 mg × 2/j et une diminution du risque de saignement intracrânien seul à la dose de 150 mg × 2/j. Un rapport post-marketing de la FDA rapportait des données similaires.

SYMPOSIUM TUC 2014

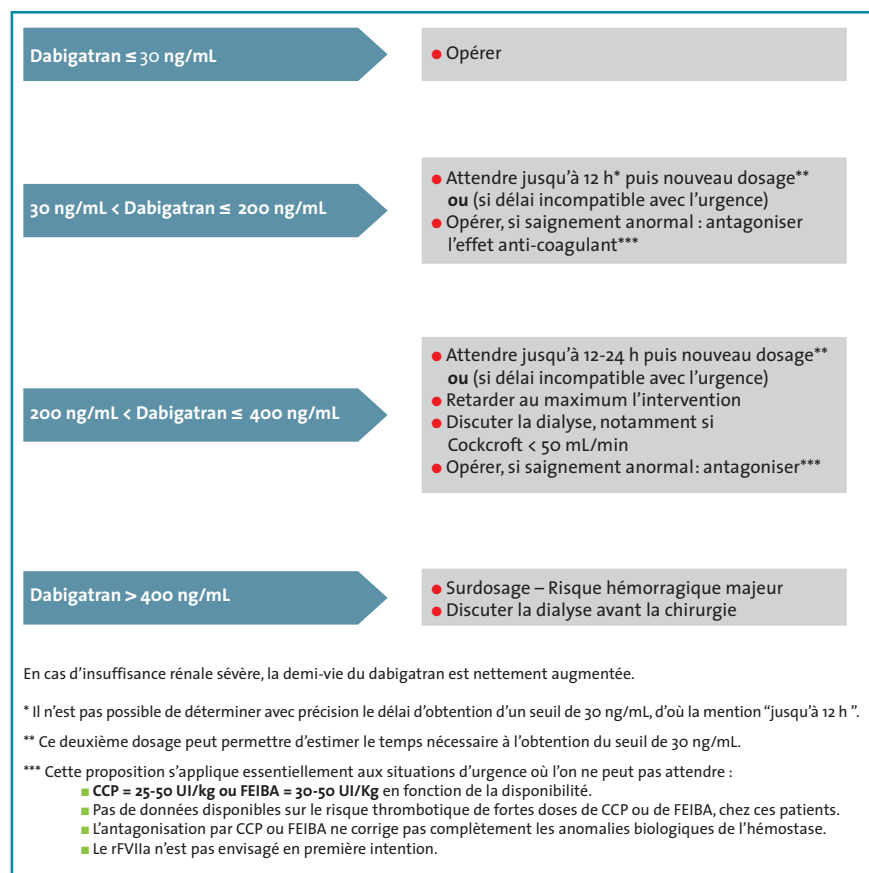


FIG. 1 : Prise en charge d'un patient traité par dabigatran au long cours présentant une hémorragie ou nécessitant une chirurgie urgente, en fonction des résultats du dosage biologique.

Pour ce qui est de la gestion du risque hémorragique, le Pr P.E. Morange recommande, en accord avec le GIHP :

>>> dans le cadre d'une chirurgie programmée, un arrêt des AOD la veille au soir et une absence de prise à J0 si le risque hémorragique est faible ; un arrêt à J-5 en cas de risque hémorragique modéré ou élevé avec un bridge vers les HBPM si le risque thromboembolique est élevé. La programmation de l'arrêt du médicament doit par ailleurs prendre en compte la fonction rénale du patient.

>>> dans le cadre d'une chirurgie urgente, la réalisation d'un test biologique spécifique (anti-Xa spécifique ou anti-IIa spécifique). Une prise en charge

a été proposée par le GIHP en fonction des résultats du dosage biologique (**fig. 1**). En cas d'indisponibilité des dosages spécifiques, la solution dégradée consiste à mesurer le TP et le TCA pour étudier la coagulation.

>>> En cas de saignement critique : l'administration de FEIBA 30-50 UI/kg ou de CCP 25-50 UI/kg (**intracérébral, sous-dural aigu, intraoculaire...**).

Ces prises en charges sont recommandées dans l'attente de la commercialisation d'agents de réversion spécifiques (facteur Xa recombinant et anticorps monoclonaux anti-IIa, inhibant le dabigatran de manière spécifique pour lesquels des études de phase III sont en cours)

Des études cliniques à la vraie vie

Le Pr Y. Cottin est revenu sur les différentes études dont nous disposons actuellement pour évaluer ces nouveaux anticoagulants oraux.

>>> Dans l'étude RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy*) publiée dans le *New England Journal of Medicine* [5, 6], ayant inclus plus de 18 000 patients, le dabigatran surclasse la warfarine avec une réduction significative des AVC emboliques et hémorragiques et une baisse significative des saignements. Il existe un bénéfice du dabigatran sur les AVC hémorragiques, avec un taux significativement inférieur d'événements par rapport à la warfarine. Le dabigatran réduisait respectivement de 74 % et de 69 % le risque relatif d'AVC hémorragiques avec les dosages de 150 et 110 mg deux fois par jour, comparativement à la warfarine. On notait également une diminution de la mortalité vasculaire avec le dabigatran 150 mg deux fois par jour (réduction du risque relatif de 15 %, $p = 0,04$). En ce qui concerne la tolérance, le dabigatran 110 mg réduisait de 20 % le risque hémorragique par rapport à la warfarine sur l'ensemble des saignements majeurs. Pour les saignements majeurs menaçant le pronostic vital, la différence est de 33 % en faveur du dabigatran 110 mg ; elle est de 20 % pour le dabigatran 150 mg. Les saignements gastro-intestinaux étaient plus fréquents avec le dabigatran.

>>> Les résultats à long terme de l'étude RELY-ABLE ont montré que les bienfaits du traitement par dabigatran se maintenaient sur plus de 4 ans [7]. Les 5 831 patients qui ont poursuivi le dabigatran pour une durée additionnelle de 2,3 ans après la fin de l'étude RE-LY semblent en bénéficier dans les mêmes proportions qu'au cours de la période initiale. Pour les deux doses, le risque

d'hémorragies intracérébrales restait très inférieur comparativement à la warfarine.

>>> Une méta-analyse ayant regroupé les 71683 patients inclus dans les études menées avec les quatre AOD (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE et ENGAGE AF-TIMI 48) [2] a récemment été publiée. Celle-ci impressionne par le nombre important de patients inclus. On notera en ce qui concerne la tolérance : une diminution d'environ 50 % du risque d'hémorragie intracrânienne et une augmentation modérée du risque d'hémorragies gastro-intestinales.

Enfin, nous disposons de données rassurantes sur le dabigatran "dans la vraie vie" [4]. L'analyse portait sur près de 14 000 patients danois, souffrant d'une

FA non valvulaire et traités par AVK ou dabigatran après l'autorisation de ce dernier. En substance, les incidences des AVC et embolies systémiques et des saignements majeurs étaient similaires sous dabigatran (quelle que soit la dose) et sous AVK. S'agissant de la mortalité, des saignements intracrâniens, des embolies pulmonaires et des infarctus (IDM), l'avantage allait au dabigatran.

Bibliographie

1. CAMM AJ, LIP GY, DE CATERINA R *et al.* 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. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 2012;33:2719-2747.
2. RUFF CT, GIUGLIANO RP, BRAUNWALD E *et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2014;383:955-962.
3. BLOOM BJ, FILION KB, ATALLAH R *et al.* Meta-analysis of randomized controlled trials on the risk of bleeding with dabigatran. *Am J Cardiol*, 2014;113:1066-1074.
4. LARSEN TB, RASMUSSEN LH, SKJØTH F *et al.* Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real world" patients with atrial fibrillation: A prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:2264-2273.
5. CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S *et al.* Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Eng J Med*, 2009;361:1139-1151.
6. CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S *et al.* Newly identified events in the RE-LY trial. *N Eng J Med*, 2010;363:1875.
7. CONNOLLY SJ, WALLENTIN L, EZEKOWITZ MD *et al.* The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation*, 2013;128:237-243.

+ riche + interactif + proche de vous

Eliquis® Apixaban 5 mg

Redéfinissez vos attentes

Eliquis® 5 mg est indiqué dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA $\geq$ II).



Bristol-Myers Squibb



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

ELIQUIS® apixaban. FORMES ET PRÉSENTATIONS* : Comprimé pelliculé (comprimé) à 2,5 mg. Boîtes de 10, 20 et 60 et 60 x 1. Comprimé pelliculé (comprimé) à 5 mg. Boîte de 60 et 100 x 1. **COMPOSITION*** : Chaque comprimé contient 2,5 mg ou 5 mg d'apixaban. Excipients qsp 1 cp. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : **Comprimé à 2,5 mg** : Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. **Comprimés à 2,5 mg et à 5 mg** : Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA $\geq$ II). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*** : **Prévention des ETE (pETE) : chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou** : deux prises orales quotidiennes de 2,5 mg. La première dose doit être prise 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale. **Prothèse totale de hanche** : durée recommandée 32 à 38 jours. **Prothèse totale de genou** : durée de traitement recommandée 10 à 14 jours. CTJ : 2,41 à 2,68 € (cp 2,5 mg). **Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV)** : deux prises orales quotidiennes de 5 mg. CTJ : 2,41 € (cp 5 mg). **Diminution de dose*** : dose recommandée : 2,5 mg deux fois par jour chez les patients atteints de FANV et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg, ou créatinine sérique $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoles/l). CTJ : 2,41 à 2,68 € (cp 2,5 mg). **Oubli d'une dose***. **Relais de traitement***. **Relais d'un antivitamine K (AVK) par Eliquis***. **Relais d'Eliquis par un AVK***. **Insuffisance rénale*** : Non recommandé chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 15 ml/min ou chez les patients bénéficiant d'une dialyse. **Insuffisance hépatique*** : Contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. **Poids corporel***. **Sexe***. **Sujet âgé***. **Population pédiatrique***. **Mode d'administration*** : Voie orale. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition. Saignement évolutif cliniquement significatif. Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Lésion ou affection, si considérée comme un facteur de risque significatif d'hémorragie majeure. Ceci peut inclure : ulcère gastro-intestinal actif ou récent, présence d'une affection maligne à risque hémorragique élevé, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalies vasculaires intracrâniennes ou intracérébrales majeures. Traitement concomitant avec d'autres anticoagulants, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivé de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, dabigatran, etc.), sauf dans le cas d'un relais de traitement pour ou à partir de l'apixaban ou lorsque l'HNF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI***. **Risque hémorragique** : Surveillance étroite à la recherche de signes hémorragiques. Bien que le traitement par l'apixaban ne nécessite pas de surveillance de routine de l'exposition, le test Rotachrom® anti-FXa peut être utile dans certaines situations exceptionnelles au cours desquelles la connaissance de l'exposition en apixaban peut contribuer à la prise de décisions cliniques, par exemple en cas de surdosage ou d'intervention chirurgicale d'urgence. **Interactions avec d'autres médicaments affectant l'hémostase*** : Un traitement concomitant par d'autres anticoagulants est contre-indiqué (cf Contre-indications). **Utilisation de thrombolytiques pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu***. **Patients porteurs de valves cardiaques artificielles***. **Interventions chirurgicales et procédures invasives***. **Interruption temporaire***. **Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction***. **Insuffisance rénale***. **Patient âgé***. **Insuffisance hépatique*** : Eliquis est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Interactions avec les inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et de la glycoprotéine P (P-gp)*. **Interactions avec les inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp***. **Intervention chirurgicale pour fracture de hanche***. **Paramètres biologiques***. **Informations concernant les excipients** : lactose. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS***. **FÉCONDITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT***. **EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES* EFFETS INDÉSIRABLES*** : **Dans la pETE*** : Fréquents : Anémie (y compris anémie postopératoire et hémorragique et paramètres biologiques respectifs), hémorragie (y compris hématome et hémorragie vaginale et urétrale), nausées, contusion. Peu fréquents : Thrombocytopénie (y compris diminution de la numération plaquettaire), hypotension (y compris hypotension procédurale), épistaxis, hémorragie gastro-intestinale (y compris hématémèse et méléna), hématochézie, élévation des transaminases (y compris élévation de l'alanine aminotransférase et anomalies de l'alanine aminotransférase), élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la gamma-glutamyltransférase, anomalies des tests de la fonction hépatique, élévation des phosphatases alcalines sanguines, élévation de la bilirubine sanguine. Rares : Hypersensibilité, hémorragie oculaire (y compris hémorragie conjonctivale), hémoptysie, hémorragie rectale, saignement gingival, hémorragie musculaire. **Dans la FANV** : Fréquents : Hémorragie de l'œil (y compris hémorragie conjonctivale), autre hémorragie, hématome, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale (y compris hématémèse et méléna), hématochézie. Peu fréquents : Hypersensibilité (y compris éruption cutanée, réaction anaphylactique et œdème allergique), hémorragie cérébrale, autre hémorragie intracrânienne ou intracrânienne (y compris hématome sous-dural, hémorragie sous-arachnoïdienne et hématome rachidien), hémorragie intra-abdominale, hémoptysie, hémorragie hémorroïdaire, hématochézie, hémorragie buccale, hémorragie vaginale anormale, hémorragie urogénitale, hémorragie au site d'administration, sang occulte positif, hémorragie traumatique, hémorragie postprocédurale, hémorragie au site d'incision. Rares : Hémorragie du tractus respiratoire (y compris hémorragie alvéolaire pulmonaire, hémorragie laryngée et hémorragie pharyngée), hémorragie rétroperitonéale. **Déclaration des effets indésirables suspects** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance www.ansm.sante.fr. **SURDOSAGE***. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES***. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES***. **MODALITÉS DE CONSERVATION***. **Durée de conservation** : 3 ans. **PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE** : LISTE I. AMM EU/1/11/691/001 ; CIP 3400941945441 (10 cp 2,5 mg). EU/1/11/691/002 ; CIP 3400941945502 (20 cp 2,5 mg). EU/1/11/691/003 ; CIP 3400941945670 (60 cp 2,5 mg). EU/1/11/691/004 ; CIP 3400941945731 (60 x 1 cp 2,5 mg). EU/1/11/691/009 ; CIP 3400926784102 (60 cp 5 mg). EU/1/11/691/010 ; CIP 3400958380730 (100 x 1 cp 5 mg). RCP révisés en novembre 2012. **Prix** : 13,42 € (10 comprimés à 2,5 mg) ; 26,30 € (20 comprimés à 2,5 mg). 72,21 € (60 comprimés à 2,5 mg). 72,21 € (60 comprimés à 5 mg). **Dosage à 2,5 mg** : Remb Séc soc à 65%. Modèle hospitalier : Collect. **Dosage à 5 mg** : Remb Séc soc à 65%. Collect. Modèle hospitalier : Collect. **Titulaire de l'AMM** : Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH, Royaume-Uni. **Exploitant** : BRISTOL-MYERS SQUIBB - 3, rue Joseph-Monier, BP 325 - 92506 Rueil-Malmaison cdx - Tél. 01 58 83 60 00. Fax : 01 58 83 60 01. Info médical et pharmacovigilance : Tél France métropolitaine (n° Azur, prix d'un appel local) : 08 10 41 05 00. Tél France outre-mer et étranger : (+33) 01 58 83 84 96. Fax : 01 58 83 66 98. E-mail : infomed@bms.com **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : Septembre 2013/V2.

(*) Pour une information complémentaire, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> ou auprès du laboratoire le cas échéant. [2013_09_v2_ELQUIS_MLAC]