

réalités



Mensuel #

304

Cahier 1
• Novembre 2014

CARDIOLOGIQUES

L'ANNÉE
CARDIOLOGIQUE



QUOI DE NEUF
EN 2014 ?

CHAQUE PATIENT EST DIFFÉRENT, LES ANTICOAGULANTS ORAUX FONT-ILS LA DIFFÉRENCE ?



L'ANTICOAGULATION ORALE NÉCESSITE LA PRISE EN COMPTE DES SPÉCIFICITÉS DE CHAQUE PATIENT

Parce que chaque patient est différent, il est nécessaire de personnaliser leur prise en charge en fonction de leurs risques et de leurs besoins⁽¹⁾.

Le choix d'un anticoagulant oral doit se faire au cas par cas en tenant compte des facteurs susceptibles de majorer le risque thromboembolique ou hémorragique⁽¹⁻³⁾ :

- Âge,
- Comorbidités,
- Fonction rénale,
- Poids,
- Traitements concomitants,
- Qualité prévisible de l'observance.

LA PRISE EN COMPTE DES SPÉCIFICITÉS DES PATIENTS POUR UNE PRISE DE DÉCISION THÉRAPEUTIQUE ÉCLAIRÉE

Des études spécifiques pour évaluer les effets des anticoagulants selon le profil de chaque patient contribuent à améliorer les pratiques et à vous guider dans vos choix thérapeutiques pour une anticoagulation au plus proche des besoins de vos patients.

DAIICHI SANKYO S'ENGAGE DANS LA RECHERCHE SUR L'ANTICOAGULATION ORALE

Daiichi Sankyo s'efforce de prendre en compte la diversité des patients que vous rencontrez dans votre pratique clinique.

1. HAS. Guide Parcours de Soins. Fibrillation atriale. Les parcours de soins. Février 2014. 2. HAS. Bon usage du médicament. Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K. Juillet 2013. 3. ANSM. Rapport. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. Avril 2014.

Passion pour l'Innovation.
Considération pour les Patients.



BILLET DU MOIS

Le jour où l'ézétimibe a changé de statut

Les résultats de l'étude IMPROVE-IT ont été présentés lors des sessions scientifiques de l'AHA le lundi 17 novembre 2014. Cette étude a évalué l'effet clinique de l'ajout d'ézétimibe à un traitement par une statine chez des patients venant d'avoir un syndrome coronaire aigu et ayant un LDL-cholestérol bas. Pour être inclus, les patients devaient avoir un LDL inférieur à 1 g/L s'ils étaient déjà sous statine, et inférieurs à 1,25 g/L s'ils n'étaient pas déjà sous statine.

Et, alors que l'étude a été extrêmement longue, alors que tout laissait à penser que la différence de LDL entre les groupes serait trop faible pour observer un éventuel bénéfice clinique, alors que les niveaux de LDL atteints dans le groupe sous ézétimibe étaient très bas (0,54 g/L) et, surtout, alors que l'ézétimibe était devenue une molécule controversée au point que de récentes recommandations de traitement des paramètres lipidiques proposaient une prise en charge non de l'hypercholestérolémie mais du risque et avec une stratégie du type "une statine sinon rien", l'étude IMPROVE-IT a démontré que l'ézétimibe réduit le risque d'événements cardiovasculaires majeurs de façon significative. Plus encore, ce bénéfice est corrélé à la diminution du LDL lorsqu'est prise en compte la droite de régression, construite à partir des études effectuées avec des statines. Enfin, les taux d'événements indésirables graves n'ont pas été différents sous ézétimibe et sous placebo.



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

L'étude IMPROVE-IT contient plusieurs informations importantes :

>>> La première est que l'ézétimibe passe du statut de molécule controversée quant à son éventuel bénéfice clinique au statut de molécule validée dont le rapport bénéfice/risque est favorable.

>>> La deuxième est que l'effet clinique des traitements proposés pour modifier les paramètres lipidiques passe, de toute vraisemblance, par la baisse du LDL obtenue.

>>> La troisième est qu'il existe encore un bénéfice clinique à diminuer le LDL à des niveaux très bas, c'est-à-dire à le faire passer de 0,69 g/L (niveau atteint dans le groupe contrôle et correspondant à l'atteinte de la cible lipidique dans les recommandations proposant des cibles) à 0,54 g/L (niveau atteint dans le groupe sous ézétimibe).

Le nouveau statut de l'ézétimibe : "a long and winding road"

L'ézétimibe est disponible en France depuis juin 2003. Lors de son enregistrement, cette molécule n'avait, pour seul effet reconnu, que la diminution du LDL (de l'ordre de 15 à 20 %), et sa tolérance et son effet clinique dans une évaluation à large échelle n'étaient pas connus car non disponibles. Elle a cependant eu une AMM

BILLET DU MOIS

(Autorisation de mise sur le marché) en pleine vague d'études évaluant des statines (LIPID-2000 ; MIRACL-2001 ; HPS-2002), études qui ont fait considérer la diminution du LDL comme un critère substitutif potentiellement suffisant pour l'approbation réglementaire d'une molécule.

1. Remise en cause des molécules agissant sur les paramètres lipidiques, hors statines

Depuis 2003, de nombreux éléments ont modifié la façon d'envisager l'apport des molécules agissant sur les paramètres lipidiques.

Le plus important élément est venu d'une étude publiée en 2007 : l'étude ILLUMINATE. Cet essai, conduit contre placebo chez 15 000 patients, a démontré qu'une molécule, le torcétrapi, pouvait augmenter significativement la mortalité totale de 58 % et le risque d'événements cardiovasculaires majeurs de 25 % alors que ce "traitement" diminuait le LDL de 25 %. Sans qu'une démonstration probante n'ait été disponible, ce résultat néfaste a été attribué à un effet spécifique de la molécule et, avec cette analyse, l'hypothèse lipidique de la maladie athéromatose n'était donc pas remise en cause. Cette étude a pourtant bien démontré qu'il était possible d'obtenir un effet lipidique jugé favorable, ce d'autant que le torcétrapi augmente le HDL de plus de 70 %, mais qu'il était tout aussi possible d'augmenter la mortalité et surtout le risque d'événements cardiovasculaires majeurs. S'il en était besoin, cette étude a rappelé que l'effet d'une molécule sur des critères de substitution, les paramètres lipidiques et notamment le LDL, ne garantit pas son effet clinique et que celui-ci peut être néfaste.

En parallèle à l'essai ILLUMINATE, toutes les études ayant évalué des molécules autres que les statines agissant sur

les lipides, n'ont montré aucun bénéfice clinique de ces traitements et parfois des effets indésirables graves. Au rang de ces molécules figurent les fibrates, les inhibiteurs de la CETP, les acides gras oméga-3, l'acide nicotinique, les inhibiteurs de l'ACAT, les inhibiteurs de la phospholipase A2, la vitamine E...

2. Remise en cause de l'ézétimibe

L'ézétimibe a eu un parcours plein de cahots sans toutefois être chaotique.

Deux études ont évalué ses effets cliniques : l'étude SEAS, publiée en 2008, a suggéré que l'ézétimibe pouvait augmenter le risque de cancer (HR : 1,67 ; IC 95 % : 1,00-2,79) et, dans l'étude SHARP (2011), l'association à une statine, comparativement à un groupe ne recevant que du placebo, ne permettait pas de juger si l'ézétimibe participait ou non au bénéfice clinique observé.

Dans un autre essai, l'étude ARBITER 6-HALTS publiée en 2009, comparant l'ézétimibe à l'acide nicotinique, l'ézétimibe n'a pas eu d'effet sur l'évolution de l'épaisseur intima-média (EIM) carotide alors que l'acide nicotinique permettait d'obtenir une diminution de ce paramètre. Plus encore, dans deux essais importants, les études AIMHIGH et HPS 2 (cette dernière ayant inclus plus de 25 000 patients), alors que l'acide nicotinique avait un effet favorable reconnu sur l'EIM carotide, il n'a pas permis de réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs. Ainsi, comme dans l'essai ARBITER 6, l'ézétimibe a réduit le LDL de façon plus importante que ne l'a fait l'acide nicotinique mais a eu un effet inférieur à celui de l'acide nicotinique sur l'EIM carotide et comme les études cliniques avec l'acide nicotinique n'ont pas montré de bénéfice clinique de cette molécule, pour beaucoup d'observateurs, la capacité de l'ézétimibe à réduire le risque d'événements cardiovasculaires est devenue très hypothétique.

Enfin, une étude, l'essai ENHANCE paru en 2008, a été à l'origine d'une importante polémique. Dans cet essai, les effets de l'ézétimibe sur l'EIM carotide ont été évalués comparativement au placebo chez des patients ayant une hypercholestérolémie familiale. Alors que le LDL a diminué significativement sous ézétimibe, aucun effet sur l'EIM n'a été observé. Ce qui a fait polémique a été la durée entre le moment où les résultats de l'étude ont été officiellement connus et celui où ils ont dû être officiellement présentés après injonction des agences officielles nord-américaines. Plusieurs commentateurs américains et des agences officielles ont alors suggéré, avec plus ou moins de fracas, qu'il y avait eu une rétention volontaire d'information de la part du laboratoire commercialisant l'ézétimibe afin de ne pas révéler son absence d'efficacité autre que celle de diminuer le LDL.

Dès lors, force est de reconnaître que, de 2003 à 2014, nous disposions d'un traitement, l'ézétimibe, dont on savait qu'il permettait de diminuer le LDL-cholestérol mais pour lequel nous ne savions pas s'il apportait un bénéfice clinique, voire s'il n'était pas à l'origine d'une augmentation du risque de cancer.

Il était donc légitime que certains médecins ne prescrivent pas cette molécule, voire l'arrêtent lorsqu'elle était prescrite chez leurs patients. Je faisais partie de ces médecins qui, pendant 10 ans, n'ont pas prescrit l'ézétimibe et l'ont même arrêté quand il avait été proposé à leurs patients, tout comme je le faisais avec d'autres molécules agissant sur les lipides, à l'exception des statines et éventuellement du gemfibrozil.

3. Qu'apporte IMPROVE-IT dans ce contexte ?

>>> En premier lieu, l'étude IMPROVE-IT démontre que l'ézétimibe permet de réduire les événements cardiovas-

culaires majeurs, et essentiellement les infarctus du myocarde, mais aussi, effet moins attendu, les AVC ischémiques. Ce dernier effet n'avait été jusqu'ici mis en évidence qu'avec les statines. On peut donc penser que la diminution des AVC est soit en rapport avec la diminution du LDL, soit spécifique à deux classes thérapeutiques, les statines et les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol représentés par l'ézétimibe.

>>> En deuxième lieu, cette étude démontre que l'ézétimibe est parfaitement tolérée : ainsi, en 7 ans, il y a eu exactement 10,2 % cas de cancers tant dans le groupe sous placebo que dans le groupe sous ézétimibe, et aucune différence significative n'a été enregistrée entre les groupes en termes de myopathies, de rhabdomyolyses ou d'élévation des enzymes hépatiques.

Ainsi, l'ézétimibe est un traitement efficace cliniquement et dénué d'effet indésirable spécifique qui pourrait obérer son bénéfice clinique.

Le 17 novembre 2014, cette molécule a changé de statut : elle peut et surtout, elle doit, maintenant être utilisée.

Le retour du LDL

1. Les statines : effet lipidique ou pléiotrope ?

Au fil des nombreuses déconvenues enregistrées avec différentes molécules agissant sur les paramètres lipidiques, c'est-à-dire alors que ces molécules modifient les valeurs de divers lipides plasmatiques et qu'elles ne modifient pas le risque d'événements cardiovasculaires, une question était apparue : l'effet clinique démontré dans les études effectuées avec les statines n'est-il pas spécifique aux statines ? En d'autres termes, cet effet clinique ne passe-t-il pas par une action indépendante de la diminution du LDL, celle-ci n'étant que

le marqueur de la dose de la statine et donc de la puissance de celle-ci à exercer un effet clinique ?

Par extension, on pourrait envisager que l'hypothèse lipidique a conduit à créer une classe thérapeutique, les statines, dont le bénéfice clinique démontré serait spécifique et indépendant de l'effet qu'elle exerce sur le LDL. Plusieurs éléments vont d'ailleurs dans ce sens, car ils ne sont pas concordants avec l'hypothèse lipidique et/ou les données obtenues dans des études évaluant des hypolipémiants n'appartenant pas à la classe des statines. Il en est ainsi de l'observation avec les statines d'un bénéfice clinique précoce dans les syndromes coronaires aigus, de la réduction du risque d'AVC, d'un effet de prévention de la fibrillation atriale... Tous éléments faisant envisager un effet pléiotrope, et donc non lipidique, des statines.

2. Qu'apporte IMPROVE-IT dans ce contexte ?

L'étude IMPROVE-IT vient repositionner le débat sur le LDL : pourquoi ? Parce qu'elle montre qu'une molécule diminuant le LDL, et qui n'est pas une statine, apporte un bénéfice clinique, s'exprimant également par une réduction du risque d'AVC. Enfin, le bénéfice observé est celui attendu par l'effet produit sur le LDL car la diminution du risque d'événements est corrélée à la diminution du LDL, telle qu'elle peut être envisagée à partir de la droite de régression corrélant diminution des événements et diminution du LDL construite à partir des études effectuées avec les statines.

Cette réorientation des réflexions théoriques ne justifie cependant pas l'utilisation de molécules agissant sur les paramètres lipidiques mais non évaluées. De même, elle ne justifie pas que le LDL redevienne un critère de substitution. L'évaluation du rapport béné-

fice/risque des molécules devrait être indispensable avant qu'elles ne soient utilisées en prévention.

Enfin, cette réorientation de la réflexion augure, sans l'attester, que la classe des anti-PCSK9 devrait apporter un important bénéfice clinique, voire que les grands essais les évaluant pourraient être interrompus avant leur terme pour mise en évidence d'un bénéfice. Sachons attendre d'ici là.

Les niveaux très bas de LDL

Il y a deux interprétations dominantes du résultat des études effectuées avec des statines, qui ont démontré un bénéfice clinique traduit par une diminution des IDM et des AVC.

1. L'interprétation déterministe basée sur l'hypothèse lipidique

La première, qui prévaut encore pour plusieurs médecins et notamment pour les agences de santé en France orientées par ces seuls médecins, est que plus le LDL est bas, meilleur est le pronostic. Dès lors, l'objectif d'une prise en charge des paramètres lipidiques est d'abaisser le LDL jusqu'à une valeur absolue dont le niveau serait proportionnel au niveau de risque du patient pris en charge. Pour arriver à cet objectif, il est possible d'associer plusieurs classes thérapeutiques, même si cela conduit à utiliser des classes ou des molécules dont l'efficacité clinique et la sécurité d'emploi ne sont pas validés. Telle était ainsi la place de l'ézétimibe dans cette approche de la prévention : bénéfice inconnu et utilisation en cas de non atteinte d'un objectif lipidique arbitrairement fixé en sus d'un traitement par statine.

2. Limites de l'interprétation déterministe

L'approche utilisant des seuils lipidiques d'intervention et surtout des

BILLET DU MOIS

cibles n'a jamais été validée, et cela bien qu'il lui soit régulièrement attribué un niveau I A dans de nombreuses recommandations. Surtout elle peut constituer une perte de chance pour le patient et pourrait être dangereuse.

L'atteinte d'une cible de LDL n'est validée par aucun essai thérapeutique. Aucune étude n'a évalué l'incidence clinique des événements cardiovasculaires en fonction de l'atteinte prédéterminée d'un objectif lipidique, indépendamment du moyen utilisé pour atteindre cet objectif. Si les études ayant évalué des statines ont montré qu'il y a un bénéfice lorsque le LDL passe d'un certain niveau à un niveau inférieur, ces études ont deux particularités :

- elles n'ont jamais évalué une cible de LDL mais une statine à une dose définie, contre placebo ou contre une prise en charge usuelle, ou encore contre une dose plus faible de statine. C'est donc la statine et/ou sa dose qui doit être considérée comme garante de l'effet clinique observé. Et s'il y a une corrélation entre la diminution obtenue du LDL et l'effet clinique observé, celle-ci n'est pas gage de causalité puisque, avant IMPROVE-IT, elle n'avait pas été reproduite avec d'autres traitements que les statines ;
- si des niveaux très bas de LDL ont pu être obtenus dans certaines études, c'est parce que le niveau de LDL initial était déjà bas. Ainsi, par exemple, si une étude évalue une statine contre placebo et démontre qu'il y a un bénéfice clinique du traitement alors que la valeur du LDL sous ce traitement est inférieure à 0,80 g/L, ce niveau de LDL a été obtenu parce qu'à l'état de base, il était déjà bas, notamment et probablement inférieur à 1,60 g/L. Une telle étude n'ayant le plus souvent pas inclus de patients dont le LDL de départ était supérieur à 1,60 g/L ne démontre donc pas que chez des patients ayant un LDL supérieur à 1,60 g/L il faut obtenir un niveau de LDL de moins de 0,80 g/L. Elle démontre uniquement que la sta-

tine est bénéfique même si le LDL de base est inférieur à une certaine valeur.

L'atteinte d'une cible de LDL peut contribuer à une perte de chance. Ainsi, si la cible de LDL est fixée arbitrairement par une interprétation déterministe des études à 1 g/L et/ou à 0,7 g/L de LDL, dès lors qu'un patient est à cette cible, il est recommandé de ne pas proposer de traitement et/ou de ne pas augmenter la dose de statine. Or, les méta-analyses disponibles ont démontré que, chez les patients dont le LDL est à 0,78 g/L, le diminuer à 0,39 g/L en proposant une statine ou en augmentant la dose réduit significativement de 22 % le risque d'événements cardiovasculaires majeurs.

Ne pas proposer de statine et/ou ne pas augmenter la dose de statine quand un patient à risque est à la cible constitue bien une perte de chance.

L'atteinte d'une cible de LDL est potentiellement dangereuse et/ou inutile. Avant IMPROVE-IT, toutes les études évaluant l'ajout d'un traitement à une statine (fibrates, acide nicotinique, inhibiteurs de la CEP) ont démontré que ces stratégies ne modifient pas le risque cardiovasculaire, voire peuvent l'aggraver et/ou induire des effets indésirables graves.

Dès lors "empiler" des traitements pour atteindre un objectif arbitraire et artificiel est une démarche inutile et potentiellement dangereuse.

3. L'interprétation selon le modèle de la "Médecine fondée sur les preuves"

La deuxième interprétation des études et des méta-analyses concernant des molécules agissant sur les paramètres lipidiques a été amorcée dans les recommandations canadiennes de 2009, et retenue dans les recommandations nord-américaines de 2013 et anglaises de 2014.

Elle prend en compte plusieurs données et leurs implications :

- la classe des statines est la seule à avoir démontré qu'elle apporte un bénéfice clinique : les autres traitements ont donc une place que l'on peut qualifier poliment de "limitée" pour ne pas dire plus crûment qu'ils sont inutiles ;
- le bénéfice clinique des statines est indépendant du LDL initial des patients ;
- le bénéfice clinique des statines est proportionnel à la baisse relative du LDL obtenue. Cette baisse est limitée par la dose maximale tolérée de statine par un patient et par la dose contrainte par l'AMM des molécules disponibles ;
- ajouter un autre traitement à une statine n'apporte aucun bénéfice additionnel et peut potentiellement être néfaste.

Dès lors, les seuils d'intervention et les cibles de LDL n'ont pas d'importance particulière dans la stratégie de prise en charge, d'autant qu'ils ne reposent sur aucun fondement scientifique valide. Il faut proposer une prévention cardiovasculaire qui tient compte du niveau de risque du patient et non de son niveau de LDL, et cette stratégie passe par l'utilisation d'une statine dont la dose à utiliser est proportionnelle au niveau de risque et contrainte par les doses disponibles à l'utilisation.

4. Qu'apporte IMPROVE-IT dans ce contexte ?

En premier, cet essai démontre qu'il existe un traitement efficace cliniquement et bien toléré, qu'il est possible d'ajouter à une statine, ce qui permet de réduire le risque cardiovasculaire de façon supplémentaire à ce que procure une statine.

En deuxième, cet essai démontre bien le caractère arbitraire des cibles de LDL : dans IMPROVE-IT, le LDL des patients du groupe contrôle traités uniquement par une statine "est à l'objectif" puisqu'il est en dessous des 0,70 g/L.

proposés par les recommandations. On pourrait donc penser qu'il est inutile d'augmenter la dose de statine et/ou d'ajouter un traitement à la statine. Or, IMPROVE-IT démontre qu'en ajoutant de l'ézétimibe, et donc en faisant passer le LDL de 0,69 g/L à 0,54 g/L, il y a une réduction supplémentaire des événements cardiovasculaires. Cette étude démontre, s'il en était besoin, que de proposer une cible lipidique constitue une perte de chance en termes de prévention cardiovasculaire et qu'il ne faut pas diminuer une dose de traitement, voire l'arrêter, si le patient est "à la cible" proposée arbitrairement par des recommandations reposant sur des hypothèses déterministes.

Les limites et/ou inconnues

Tout cela étant dit, force est de reconnaître que l'étude IMPROVE-IT a des limites qui n'altèrent cependant pas les informations et enseignements cités plus haut.

Parmi ces limites, il faut citer :

- la diminution relative du risque d'événements cardiovasculaire a été très faible, seulement de 6 %. Elle n'est significative que parce qu'il est survenu plus de 5 300 événements du critère primaire dans l'étude et qu'il a fallu attendre 7 ans pour atteindre cette significativité dans le cadre d'un nombre prédéterminé d'événements à enregistrer ;
- il n'y a eu aucun effet sur la mortalité totale (HR : 0,99 ; p = 0,78) alors qu'il est survenu plus de 2 700 décès pendant l'étude ;
- l'étude a été effectuée en prévention cardiovasculaire secondaire et chez des patients ayant eu un syndrome coronaire aigu récent ;
- tous les patients recevaient une statine, et celle-ci n'était pas la plus puissante disponible.

Il est donc possible de considérer le bénéfice comme modeste (6 %),

imparfait (pas de réduction de la mortalité totale) et applicable uniquement à la prévention secondaire, post-syndrome coronaire aigu chez des patients recevant une statine. C'est d'ailleurs probablement avec cette vision qu'une extension d'indication de l'ézétimibe sera envisagée par les agences de santé.

En toute rigueur, on ne peut donc pas affirmer que l'ézétimibe est bénéfique en prévention primaire et/ou lorsqu'elle est utilisée en dehors d'une association à une statine.

Pour la pratique

1. Attendus

Si un modèle déterministe a fait envisager une stratégie de traitement reposant sur des cibles de LDL, un modèle de "Médecine reposant sur des preuves" peut aussi conduire à des extrapolations en prenant en compte les éléments suivants qui paraissent fonder une pratique plus sécurisante de la prévention cardiovasculaire que celle de l'approche déterministe en utilisant des traitements agissant sur les paramètres lipidiques :

- l'ézétimibe est maintenant une molécule évaluée : elle apporte un bénéfice clinique et n'a pas d'effets indésirables majeurs qui obérerait son bénéfice, et c'est ce que l'on demande à un traitement de prise en charge du risque ;
- il n'y aura probablement pas d'autres essais cliniques évaluant l'ézétimibe dans d'autres situations cliniques, notamment en prévention primaire ;
- les statines ont été évaluées dans la plupart des situations cliniques rencontrées quotidiennement par les médecins : prévention cardiovasculaire primaire, maladie coronaire chronique, syndrome coronaire aigu ;
- les statines diminuent de façon significative et ample les événements cliniques ;

– en dehors des statines, il n'y a pas d'autres molécules que l'ézétimibe agissant sur les lipides dont le rapport bénéfice/risque est à la fois connu et favorable.

2. Mode d'emploi : en sus d'une dose maximale de statine

Les statines restent le traitement prioritaire de réduction du risque cardiovasculaire, et elles doivent être utilisées à la dose maximale tolérée lorsqu'il faut réduire le risque. L'ézétimibe doit être ajouté à la dose maximale tolérée d'une statine si le risque cardiovasculaire du patient le justifie, mais atteindre la dose maximale tolérée de statine reste l'objectif prioritaire.

En effet, augmenter la dose de statine, comme dans l'étude TNT, en passant de 10 à 80 mg d'atorvastatine, réduit de 22 % le risque d'événements cardiovasculaires majeurs. En extrapolant les résultats de l'étude IMPROVE-IT, il est possible d'envisager que le bénéfice de l'ajout de l'ézétimibe à 10 mg d'atorvastatine serait probablement plus modeste et probablement inférieur à 10 % de réduction du risque.

L'ézétimibe est donc une stratégie bénéfique et utile mais non prioritaire par rapport à l'obtention d'une dose maximale de statine.

3. Situations cliniques

L'étude IMPROVE-IT ayant démontré que l'ézétimibe a un rapport bénéfice/risque favorable et, du fait de l'absence d'autres choix de ce type dans la prise en charge des paramètres lipidiques pour réduire le risque cardiovasculaire, il semble envisageable de proposer aussi de l'ézétimibe en dehors du syndrome coronaire aigu récent, notamment en prévention cardiovasculaire secondaire et chez des patients de haut risque en prévention primaire. Cette attitude sera potentiellement à

BILLET DU MOIS

réviser lorsque seront disponibles les résultats des études évaluant des anti-PCS K9 en prévention secondaire et primaire.

De même, et tout en tenant compte des limites rappelées plus haut concernant l'étude IMPROVE-IT, il est aussi envisageable – compte tenu de l'absence d'autres choix bénéfiques validés dans la prise en charge du risque cardiovasculaire – de proposer de l'ézétimibe en cas d'intolérance avérée aux statines, avec cependant une inconnue : peut-on la proposer à des patients dont l'intolérance aux statines est due à la survenue d'une rhabdomyolyse sous statine ?

4. De nouvelles recommandations ?

L'esprit des recommandations nord-américaines de 2013 et anglaises de 2014 n'est donc en rien modifié par les résultats de l'étude IMPROVE-IT, comme l'a commenté Neil Stone lors de l'AHA. N. Stone a été le président des recommandations nord-américaines et a indiqué que, fidèle à l'esprit des recommandations récentes, l'étude IMPROVE-IT démontre qu'il existe une molécule bénéfique qui n'est pas une statine et qui peut être, dans certains cas, ajoutée à une statine avec une garantie de bénéfice clinique. Nous disposons enfin d'un traitement complémentaire bénéfique.

Enfin, on ne peut que regretter le contretemps administratif (*on peut ici ajouter l'adjectif que l'on souhaite*) qui contraint la prescription d'ézétimibe à des règles de bon usage dépassées seulement 17 jours après la mise en application d'un décret... c'est-à-dire seulement 17 jours avant que l'ézétimibe ne change de statut et rende le décret anachronique eu égard à l'état de la science.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Menarini, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.

réalités

CARDIOLOGIQUES

☐ **oui**, je m'abonne à *Réalités Cardiológicas*

Médecin: ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €

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

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

Bulletin à retourner à : Performances Médicales
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels



[Bulletin d'abonnement]

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

■ Règlement

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

☐ Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature :

COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure,
Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet,
Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield,
Pr S. Gilgenkrantz, Pr P. Godeau, Pr R. 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. Bléry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert,
Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen,
Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert,
Pr J. de Leiris, Pr M. de Lorgeril, Pr H. Douard,
Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff,
Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier,
Pr J. Garot, Pr P. Gobel, Pr T. Gillebert,
Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau,
Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon,
Pr L. Hittinger, Pr B. Iung, Pr Y. Juillière,
Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt,
Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe,
Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer,
Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad,
Pr G. Montalescot, Pr A. Pavié, Pr R. Roudaut,
Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama,
Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas,
Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Le Fur

CHEF DE PROJET WEB

J. Nakache

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

J. Delorme

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

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

IMPRIMERIE

Impression : bialec – Nancy
95, boulevard d'Austrasie
CS 10423 – 54001 Nancy cedex
Commission Paritaire : 0117 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 4^e trimestre 2014



Cahier 1 #304
Novembre 2014

➔ L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE QUOI DE NEUF EN 2014?

- 5 Billet du Mois :**
Le jour où l'ézétimibe
a changé de statut
F. Diévert
- 13 Syndromes coronaires aigus :**
quoi de neuf ?
O. Barthélémy
- 20 Angor stable : quoi de neuf ?**
H. Douard
- 25 Hypertension artérielle :**
quoi de neuf ?
X. Girerd
- 29 Insuffisance cardiaque : quoi de neuf ?**
M. Galinier
- 35 Rythmologie et stimulation :**
quoi de neuf ?
A. Leenhardt
- 41 Valvulopathies : quoi de neuf ?**
H. Eltchaninoff, E. Durand,
A. Cribier
- 46 échocardiographie : quoi de neuf ?**
C. Meuleman
- 52 Imagerie par IRM et scanner :**
quoi de neuf ?
J. Garot
- 56 Chirurgie cardiaque :**
quoi de neuf en 2013 ?
D. Loisançe

Un communiqué du Syndicat National
des Spécialistes des Maladies du Cœur
et des Vaisseaux est en page 39.

Un cahier 2 "10^{es} Journées Françaises
de l'Insuffisance Cardiaque"
est routé avec ce numéro

Un bulletin d'abonnement est en page 10.

Image de couverture : © LTDDean/shutterstock.com

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 (pTEV) : 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 d'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***. **FECONDITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT***. **EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES***. **EFFETS INDÉSIRABLES*** : **Dans la pTEV** : Fréquents : Anémie (y compris anémie postopératoire et hémorragique et paramètres biologiques respectifs), hémorragie (y compris hémorragie et hémorragie vaginale et urétrale), nausées, contusion. Peu fréquents : Thrombocytopenie (y compris diminution de la numération plaquettaire), hypotension (y compris hypotension procédurale), épistaxis, hémorragie gastro-intestinale (y compris hémorragie et mélène), hématochésie, 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, hémorragie, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale (y compris hémorragie et mélène), hématochésie. Peu fréquents : Hypersensibilité (y compris éruption cutanée, réaction anaphylactique et œdème allergique), hémorragie cérébrale, autre hémorragie intracrânienne ou intrarachidienne (y compris hémorragie sous-dural, hémorragie sous-arachnoïdienne et hémorragie rachidienne), hémorragie intra-abdominale, hémoptysie, hémorragie hémorroïdaire, hématochésie, hémorragie buccale, hémorragie vaginale anormale, hémorragie urogénitale, hémorragie au site d'administration, sang occulte positif, hémorragie traumatique, hémorragie postopératoire, hémorragie au site d'incision. Rares : Hémorragie du tractus respiratoire (y compris hémorragie alvéolaire pulmonaire, hémorragie laryngée et hémorragie pharyngée), hémorragie rétro-péritonéale. Déclaration des effets indésirables suspectés : 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/11/1691/001 ; CIP 3400941945441 (10 cp 2,5 mg). EU/11/1691/002 ; CIP 3400941945502 (20 cp 2,5 mg). EU/11/1691/003 ; CIP 3400941945670 (60 cp 2,5 mg). EU/11/1691/004 ; CIP 3400941945731 (60 x 1 cp 2,5 mg). EU/11/1691/009 ; CIP 3400926784102 (60 cp 5 mg). EU/11/1691/010 ; 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 cedex - Tél. 01 58 83 60 00. Fax : 01 58 83 60 01. **Info de 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]

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Syndromes coronaires aigus : quoi de neuf ?



→ O. BARTHÉLÉMY
Service de Cardiologie,
CHU Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Infarctus du myocarde

1. Atteinte coronaire multitrunculaire : faut-il se limiter à l'artère coupable ou revasculariser toutes les lésions significatives ?

Chez les patients pris en charge pour infarctus du myocarde avec élévation du segment ST, l'atteinte coronaire est multitrunculaire dans 30 à 40 % des cas. La question de la stratégie d'angioplastie à adopter dans cette situation se pose notamment depuis la présentation des résultats de l'étude PRAMI (ESC 2103) [1]. Cette étude, publiée concomitamment dans le *NEJM*, a montré une réduction de 65 % des événements cardiovasculaires majeurs (MACE) après revascularisation complète (de toutes les lésions coronaires significatives) comparativement à la stratégie classique d'angioplastie de l'artère coupable uniquement.

Testant la même hypothèse, l'étude anglaise CvLPRIT, présentée cette année en *hotline* au congrès de l'ESC, a randomisé, pour ces deux stratégies, 296 patients multitrunculaires pris en charge pour angioplastie primaire dès leur admission (parmi 850 infarctus du myocarde) [2]. Les patients en état de choc, pontés ou se présentant pour thrombose de stent, étaient exclus. Le critère de jugement primaire associait mortalité, récurrence d'infarctus, insuffisance cardiaque et nouvelle revascularisation (en cas d'ischémie) à 1 an. Les résultats (*fig. 1*) sont concordants avec ceux de l'étude PRAMI, avec une réduction de 55 % à 1 an des MACE (20,1 % vs 10,0 % ; $p = 0,009$) en faveur de la stratégie de revascularisation complète. Cette stratégie d'angioplastie de toutes les lésions > 70 % augmente le temps de procédure de 14 minutes et le volume de produit de contraste de 60 mL sans qu'il ait été observé d'augmentation de

L'année 2014 a apporté comme attendu son lot de nouveautés et, si le domaine des syndromes coronaires aigus (SCA) et de la cardiologie interventionnelle en général apparaît en phase de maturité (comparé au développement du TAVI et des procédures structurales ou à celui des traitements hypolipémiants par exemple), il n'en est pas moins vrai que cette année a vu des avancées importantes notamment en termes d'indication, des remises en questions de certaines pratiques et de nouvelles interrogations émerger avec, en point d'orgue, la présentation des nouvelles recommandations concernant la revascularisation myocardique lors du congrès de l'ESC.

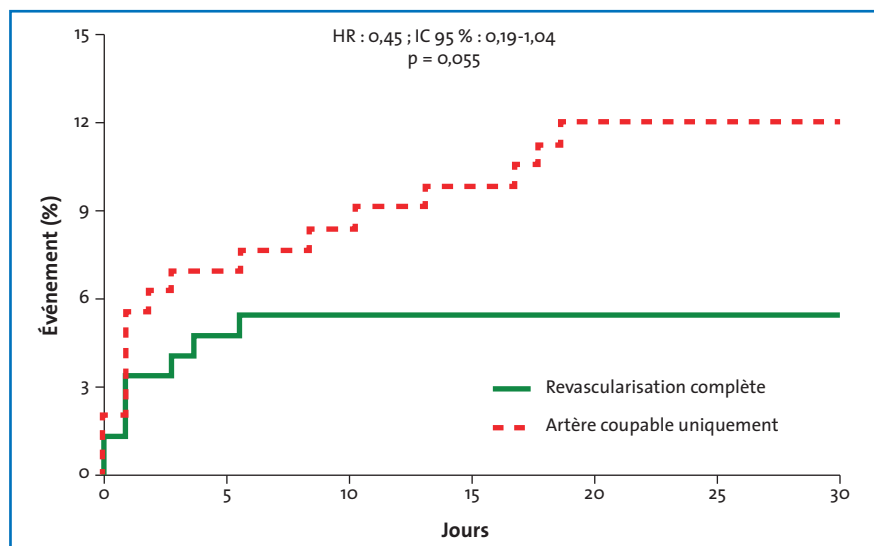


FIG. 1: Événements cardiovasculaires majeurs à 30 jours dans l'étude CvLPRIT.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

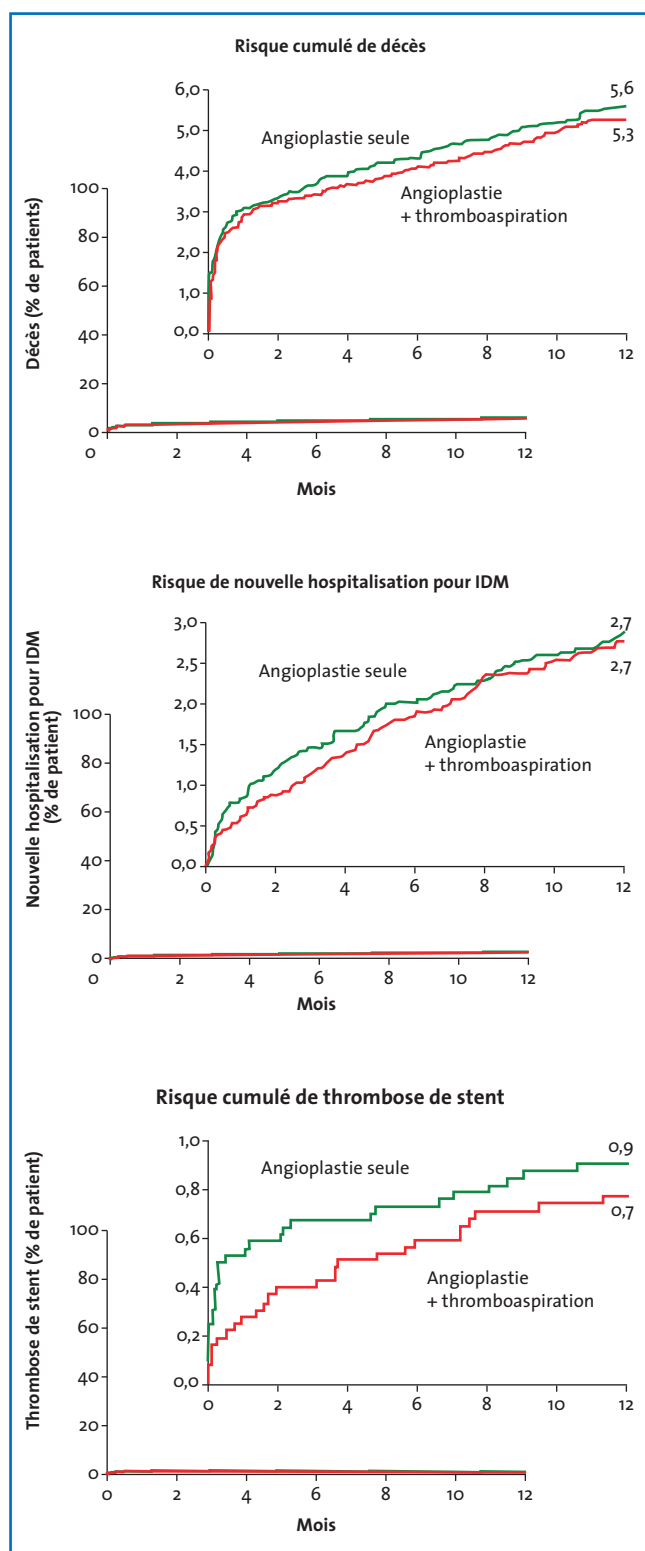


FIG. 2 : Principaux résultats de l'étude TASTE.

l'incidence des néphropathies induites par l'iode.

À l'image de ceux de l'étude PRAMI, les résultats de CvLPRIT doivent être interprétés avec précaution. Il s'agit, en effet, d'une randomisation en ouvert avec un nombre de patients limité et la réduction observée pour chaque item du critère primaire pris séparément reste faible et non significative. Il faudra attendre les résultats de la large étude COMPLETE avec ses 4000 patients pour peut-être modifier la stratégie recommandée d'angioplastie primaire de l'artère coupable plus ou moins associée à une angioplastie différée des autres lésions significatives (guidée ou non par une recherche d'ischémie). À venir également, dans la situation particulière de l'infarctus du myocarde compliqué de choc cardiogénique, l'étude CULPRIT SHOCK actuellement en cours d'inclusion en Europe, dont l'objectif est de comparer ces deux stratégies dans une situation clinique où le pronostic est autrement plus sombre (mortalité > 50 %) et l'atteinte coronaire plus volontiers multitrunculaire (75 % cas).

2. La thromboaspiration systématique (!) n'est plus recommandée en phase aiguë d'infarctus

Les résultats de l'étude TAPAS, publiée en 2008 dans le *NEJM*, montrant une réduction significative de la mortalité à 1 an ($p = 0,004$) avaient conduit à un réel engouement en faveur d'une utilisation

systématique de la thromboaspiration en phase aiguë d'infarctus. Depuis, de nombreuses études ont retrouvé des résultats contradictoires.

C'est particulièrement le cas de l'étude TASTE dont les résultats à 1 an viennent d'être communiqués lors du congrès de l'ESC et publiés dans le *NEJM* [3]. Cette large étude (11 971 patients), à la méthodologie remarquable, introduit un nouveau concept, celui de l'étude randomisée dans un registre. Tous les patients avec infarctus du myocarde < 12 heures pris en charge dans l'ensemble des Cath-Lab suédois et islandais et un centre danois pendant une période de près de 2 ans étaient éligibles pour une randomisation entre angioplastie primaire avec vs sans thromboaspiration via un serveur téléphonique numérisé. Les patients âgés en moyenne de 66 ans bénéficiaient d'un traitement antithrombotique puissant avec un nouvel inhibiteur des récepteurs P2Y₁₂ dans plus de 40 % des cas et un inhibiteur des GpIIb/IIIa dans environ 15 % des cas. Les résultats à 1 an confirment ceux à 30 jours avec une absence de différence sur la mortalité toutes causes (HR : 0,94 ; IC 95 % : 0,78-1,15 ; $p = 0,57$), la récurrence d'infarctus (HR : 0,97, IC 95 % : 0,73-1,28 ; $p = 0,81$) et la thrombose de stent (HR : 0,84 ; IC 95 % : 0,50-1,40 ; $p = 0,51$) (fig. 2). Avec plus de 3600 patients par groupe, il s'agit de loin de la plus grande étude sur le sujet. Ces résultats vont donc dans le sens

de l'absence d'intérêt d'une utilisation systématique de la thromboaspiration en phase aiguë d'infarctus du myocarde. Ils ne doivent cependant pas remettre en question son utilisation au cas par cas. Il faut noter en effet que dans l'étude près de 40 % des patients n'ont pas été randomisés (parmi eux, un quart a bénéficié d'une thromboaspiration) ce qui représente une limite non négligeable.

Les recommandations ESC concernant l'utilisation de la thromboaspiration en phase aiguë d'infarctus témoignent de ces nouvelles données, avec un niveau de recommandation en 2010 de classe IIa (niveau d'évidence B) dégradé en 2014 à une classe IIb (niveau d'évidence A). L'étude randomisée américaine TOTAL avec plus de 10 000 patients prévus apportera des éléments de réponse supplémentaires[4].

3. Le stent actif de nouvelle génération est la prothèse endocoronaire de référence dans l'infarctus

L'année 2014 a été également l'occasion de démontrer la supériorité des stents actifs de nouvelle génération (associant mailles fines, drogue antiproliférative de type "limus", polymère biocompatible ou biodégradable), avec une réduction importante des taux de resténose et surtout des thromboses de stent. C'est particulièrement vrai dans le contexte de l'angioplastie primaire. L'analyse "poolée" des études EXAMINATION et COMFORTABLE-AMI regroupant 2 665 patients montre une diminution très significative des taux de nouvelles revascularisations (RR: 0,33; IC 95 % : 0,20-0,52; $p < 0,0001$) et de thromboses de stents (RR: 0,35; IC 95 % : 0,16-0,75; $p = 0,006$) avec ces nouvelles prothèses comparées aux BMS, avec des taux de thrombose extrêmement bas ($< 1\%$) à 1 an comparés aux chiffres publiés précédemment dans la littérature [5]. Il s'agit d'une des raisons qui ont conduit

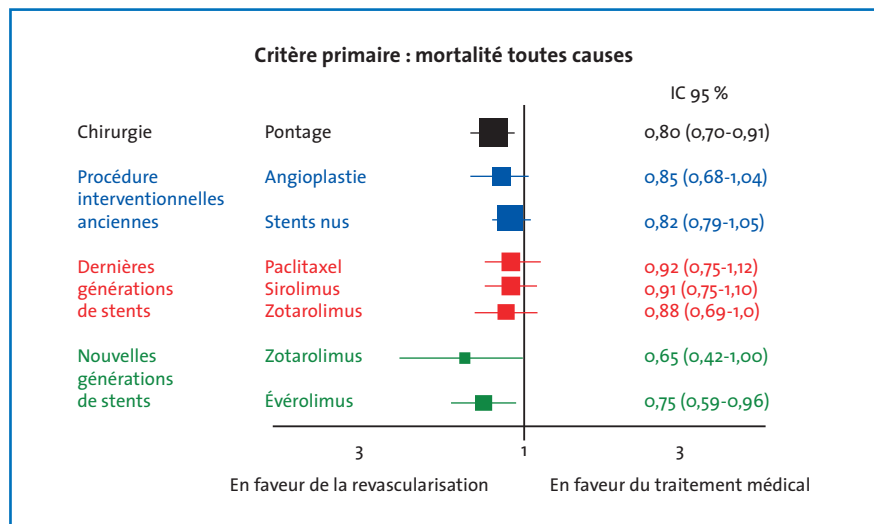


Fig. 3 : Résultat de la méta-analyse ayant comparé différentes stratégies de revascularisation au traitement médical dans l'angor stable.

à attribuer une recommandation de classe I, en faveur de l'utilisation des stents actifs de nouvelle génération en phase aiguë d'infarctus au détriment de l'utilisation des stents nus.

4. Nouvelles recommandations européennes concernant la revascularisation myocardique

L'année 2014 a également vu la publication des très complètes nouvelles recommandations concernant la revascularisation myocardique [6]. Celles-ci, à la lumière des nouvelles données de la littérature (SYNTAX notamment), font la part belle à l'angioplastie coronaire avec de nombreuses nouvelles indications de classe I. Les patients présentant une sténose du tronc commun ainsi que les patients multitronculaires ne sont plus l'apanage prédominant de la chirurgie à condition qu'ils ne soient pas diabétiques et que leur atteinte coronaire ne soit pas trop sévère.

• Traitement médical vs revascularisation

Toujours prégnante depuis la publication des résultats de l'étude COURAGE, la controverse sur l'intérêt de la revas-

cularisation en plus du traitement médical optimal dans l'angor stable s'alimente de nouvelles données. Les résultats d'une méta-analyse géante "poolant" 100 études randomisées regroupant plus de 93 000 patients, avec un suivi de 262 000 patients/années a été publiée dans le *BMJ*. Elle suggère un avantage à la revascularisation variable en fonction de ses modalités [7]. Comparés au traitement médical seul, la mortalité est significativement diminuée dans le groupe pontage (HR: 0,80; IC 95 % : 0,70-0,91), et dans les groupes stents de nouvelles générations à l'évérolimus (HR: 0,75; IC 95 % : 0,59-0,96) et au zotarolimus (HR: 0,65, IC 95 % : 0,42-1,00), alors qu'aucun bénéfice n'est retrouvé avec les stents plus anciens (stents actifs de première génération ou stent nu) ou l'angioplastie au ballon (**fig. 3**). Le bénéfice de la revascularisation comparativement au traitement médical seul est constant en ce qui concerne les nouvelles revascularisations avec une réduction de 84 % constatée avec le pontage, d'environ 75 % avec les stents de nouvelle génération, de 60-70 % avec les stents de première génération et de 55 % avec les stents nus. Des résultats donc très favorables à l'uti-

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

lisation des stents actifs de nouvelle génération dans cette méta-analyse qui devront toutefois être confirmés. Notamment, l'étude ISCHEMIA, actuellement en cours, a pour objectif de randomiser 8 000 coronariens stables chez lesquels une ischémie au moins modérée a été documentée sur un test non invasif entre le traitement médical optimal seul vs ce traitement associé à une exploration coronaire en vue d'une revascularisation. À noter également la mise en avant dans les recommandations européennes du fait que la revascularisation dans l'angor stable est indiquée en cas de persistance des symptômes malgré un traitement médical bien conduit et/ou si une amélioration pronostique est attendue.

• Angioplastie ou pontage ?

La grande nouveauté de ces recommandations est le passage de l'angioplastie en recommandation de classe I dans certaines indications historiquement dédiées à la chirurgie (**tableau I**) : l'angioplastie coronaire des lésions de l'IVA proximale (en cas d'atteinte mono- ou bitronculaire), le tronc commun ou l'atteinte tritronculaire avec un SYNTAX score ≤ 22 (et en classe IIa pour le tronc commun avec SYNTAX compris entre 23 et 32). Ces recommandations s'appuient notamment sur les résultats à 5 ans de l'étude SYNTAX [8]. Notamment dans le sous-groupe présélectionné des troncs communs, les résultats sont comparables à 5 ans sur le critère primaire associant mortalité, infarctus, AVC et nouvelle revascularisation (pontage : 13,7 % vs angioplastie : 15,8 % ; $p = 0,44$), avec un excès d'AVC (4,3 % vs 1,5 % ; $p = 0,03$) pour un taux de nouvelle revascularisation plus faible (15,5 % vs 26,7 % ; $p < 0,001$) dans le groupe pontage [9]. Stratifiés en fonction du SYNTAX score, les taux d'événements restent comparables pour les patients ayant un score SYNTAX bas ou intermédiaire entre la chirurgie et l'angioplastie.

Recommandations	Pontage		Angioplastie	
	Classe	Niveau	Classe	Niveau
1 ou 2 vaisseaux atteints sans sténose proximale de l'IVA	IIb	C	I	C
1 vaisseau atteint avec sténose proximale de l'IVA	I	A	I	A
2 vaisseaux atteints avec sténose proximale de l'IVA	I	B	I	C
Tronc commun de la coronaire gauche avec score SYNTAX ≤ 22	I	B	I	B
Tronc commun de la coronaire avec score SYNTAX compris entre 23 et 32	I	B	IIa	B
Tronc commun de la coronaire avec score SYNTAX > 32	I	B	III	B
Atteinte tritronculaire avec score SYNTAX ≤ 22	I	A	I	B
Atteinte tritronculaire avec score SYNTAX compris entre 23 et 32	I	A	III	B
Atteinte tritronculaire avec score SYNTAX > 32	I	A	III	B

TABEAU I : Recommandations européennes concernant le pontage et l'angioplastie.

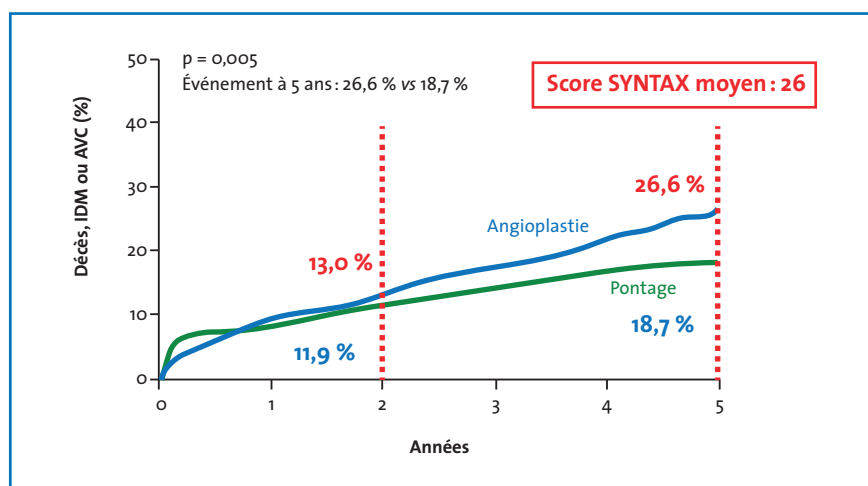


Fig. 4 : Résultat de l'étude FREEDOM chez les patients diabétiques.

Dans cette même étude, le pontage est supérieur à l'angioplastie en cas d'atteinte tritronculaire, exception faite des patients ayant un score SYNTAX bas qui, à 5 ans, ont un taux d'événements cardiovasculaires majeurs comparables (26,8 % vs 33,3 % ; $p = 0,21$). Le pontage reste préféré à l'angioplastie en cas de SYNTAX score > 32 pour le tronc commun et > 22 pour l'atteinte coronaire tritronculaire (classe III pour l'angioplastie). Une exception toutefois à cette extension d'indication, les patients diabétiques qui bénéficient davantage de la revascularisation par pontage (événements majeurs : 18,7 % vs 26,6 % ; $p = 0,005$) comparé à l'angio-

plastie à 5 ans dans l'étude FREEDOM, avec une nette divergence des courbes à partir de la deuxième année (**fig. 4**).

Antithrombotiques

1. Bivalirudine ou héparines en phase aiguë d'infarctus ?

Une nouvelle étude (HEAT PPCI), présentée à l'ACC, relance le débat sur l'intérêt de la bivalirudine en phase aiguë d'infarctus. L'étude HORIZONS AMI avait montré une diminution significative des saignements avec la bivalirudine comparée à une associa-

tion héparine et inhibiteur des GpIIb/IIIa systématique dans l'angioplastie primaire par voie fémorale, avec cependant un risque accru de thrombose aiguë de stent (1,3 % et 0,3 % ; $p < 0,001$). L'étude plus récente EUROMAX, comparant l'administration préhospitalière de bivalirudine à l'héparine $\pm$ associée aux inhibiteurs des GpIIb/IIIa, bien que positive sur son critère primaire, n'a toutefois pas montré de bénéfice de la bivalirudine en termes de mortalité ou de saignement TIMI majeur avec un surrisque persistant de thrombose de stent (HR : 2,89 ; IC 95 % : 1,14-7,29 ; $p = 0,02$).

Plus proche des pratiques recommandées, l'étude HEAT-PPCI a comparé la bivalirudine à l'héparine standard, les GpIIb/IIIa pouvant être utilisés en "bailout" (environ 15 % des procédures dans chaque groupe), avec un abord majoritairement radial [10]. Parmi les 1 800 patients randomisés, âgés en moyenne de 63 ans, 13 % étaient diabétiques, 90 % des patients recevaient un nouvel inhibiteur des P2Y₁₂, près de 60 % étaient thromboaspirés et 80 % des stents implantés étaient des DES. Le critère primaire associant décès, nouvel infarctus, AVC et nouvelle revascularisation était significativement plus élevé dans le groupe bivalirudine (8,7 % vs 5,7 % ; $p = 0,01$), et cela du fait d'une augmentation par 4 du taux de thrombose de stent (certaine ou probable) (3,4 % vs 0,9 % ; $p = 0,001$) avec la bivalirudine. Les taux de saignement majeur étaient comparables (3,5 % vs 3,1 % ; $p = 0,59$).

Bien que monocentrique et en ouvert, le protocole de l'étude HEAT PPCI est un reflet plus précis des pratiques recommandées, et ses résultats ont été pris en compte dans les recommandations récentes (classe IIa pour la bivalirudine dans l'infarctus).

2. Faut-il prétraiter les SCA ?

S'il est clairement établi qu'une inhibition plaquettaire puissante est asso-

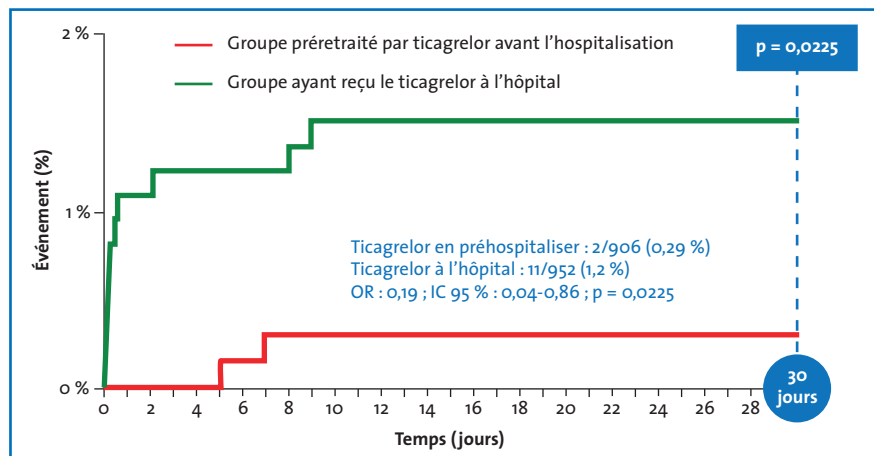


FIG. 5 : Thrombose de stent à 30 jours en fonction de l'existence ou de l'absence d'un prétraitement par ticagrelor.

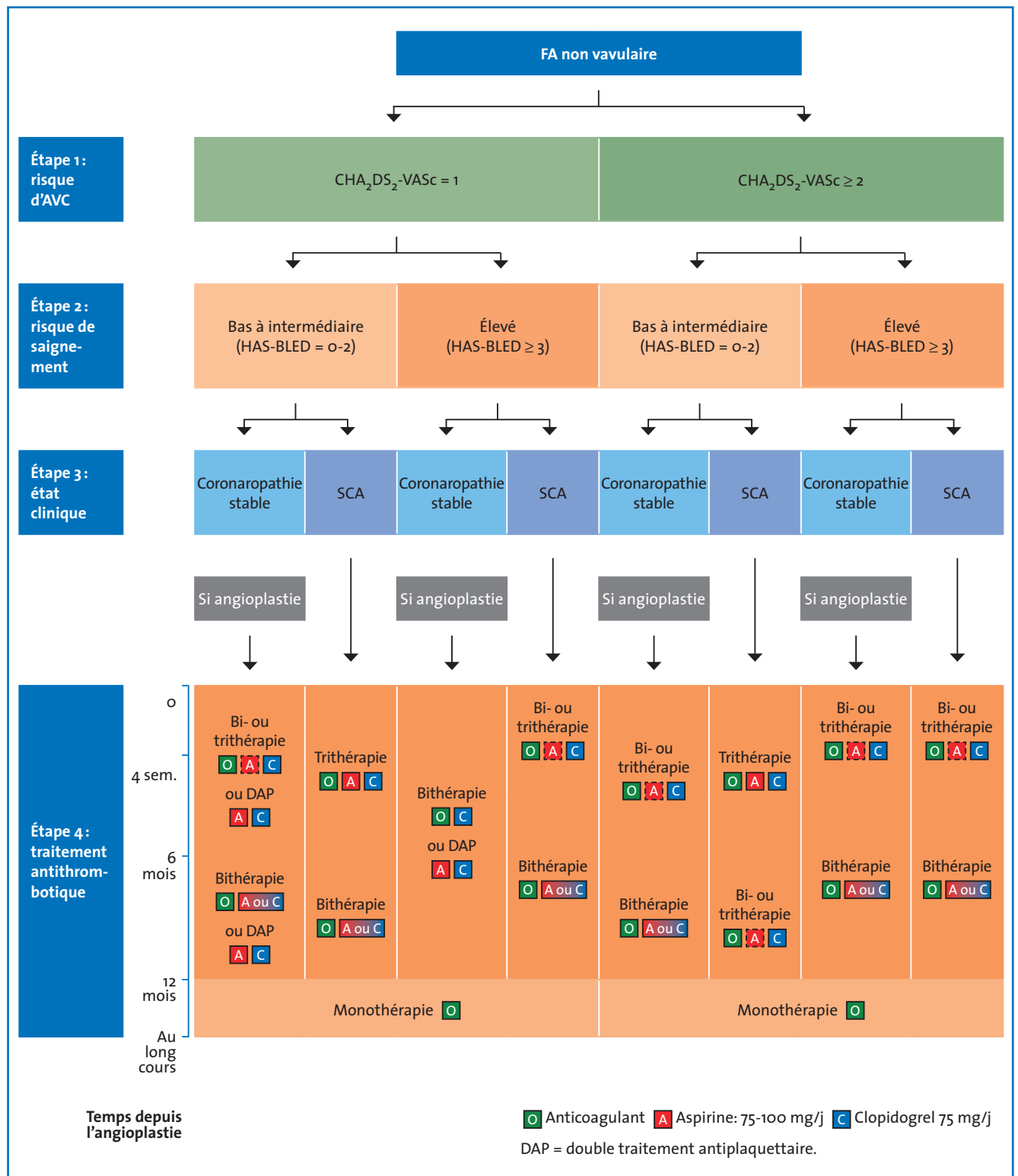
ciée à un meilleur pronostic, avec notamment moins de thromboses de stent après angioplastie dans le SCA, l'intérêt du prétraitement par inhibiteur oral puissant des récepteurs P2Y₁₂ reste débattu. Rappelons que dans le SCA, l'étude ACCOAST a montré un surrisque hémorragique sans bénéfice clinique du prétraitement avec une dose de charge de prasugrel (Classe III) [11]. Dans l'angioplastie primaire, l'intérêt du prétraitement reste débattu et les données contradictoires, avec un intérêt limité des GpIIb/IIIa dans un grand essai randomisé et un possible bénéfice de la dose de charge de clopidogrel sur des données de méta-analyse. Sur cette base, les recommandations européennes ont attribuées une classe I (niveau d'évidence B) à l'utilisation des inhibiteurs du P2Y₁₂ lors du premier contact médical.

L'étude ATLANTIC, présentée en *hotline* à l'ESC et publiée dans le *NEJM*, a évalué l'intérêt du traitement préhospitalier par ticagrelor à la phase aiguë de l'infarctus traité par angioplastie primaire [12]. Cette étude internationale a inclus plus de 1 800 patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST évoluant depuis moins de 6 heures chez lesquels une angioplastie primaire

était envisagée. La randomisation était effectuée lors du premier contact médical (ambulance/SAMU dans 75 %, urgence hospitalière dans 25 % des cas) entre une dose de charge de 180 mg de ticagrelor préhospitalière vs dose de charge intrahospitalière (sur table), en double aveugle. L'âge moyen était de 61 ans avec 13 % de diabétiques. Près de 70 % des angioplasties étaient réalisées par voie radiale, avec recours à la thromboaspiration dans 50 % des cas.

La première constatation est que le délai d'administration des doses de charge entre les deux groupes est très court (31 minutes), témoignant d'un transfert rapide en salle de cathétérisme et rendant difficile la comparaison des deux stratégies. L'étude est neutre sur les critères primaires, avec un pourcentage de flux TIMI 3 (17,4 % vs 16,9 % ; $p = \text{NS}$) ou de résolution du segment ST (13,2 % vs 12,4 % ; $p = \text{NS}$) avant angioplastie comparables. On note cependant une tendance pour une meilleure résolution du ST post-procédure (57,5 % vs 52,5 % ; $p = 0,055$) avec le prétraitement. L'élément le plus frappant est le taux extrêmement faible de thrombose de stent, avec une quasi-disparition à 30 jours dans le groupe prétraité (fig. 5). À l'inverse des résultats observés dans l'étude ACCOAST,

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE



TABEAU II : Gestion des traitements anticoagulants chez des patients en FA non valvulaire ayant bénéficié d'une angioplastie ou présentant un SCA.

aucune différence n'est observée sur les taux d'hémorragies quelle que soit la classification utilisée (PLATO, TIMI, STEEPLE, GUSTO, BARC).

3. La difficile gestion des patients stentés nécessitant un traitement anticoagulant

Actuellement étudié de manière active avec notamment l'étude PIONEER (randomisation de trois stratégies antithrombotiques dont une stratégie de monothérapie antiplaquettaire en association à un NACO) en cours d'inclusion, le traitement antithrombotique des patients nécessitant un traitement anticoagulant et bénéficiant d'une angioplastie avec stent a aussi fait l'objet de nouvelles recommandations novatrices (**tableau II**) [13]. Les *guidelines* insistent sur l'intérêt de la stratification des risques thromboemboliques (CHA₂DS₂-VASc) et hémorragique (HAS-BLED) comme aide à la stratégie antithrombotique. Le choix du type de stent n'intervient plus dans la stratégie thérapeutique, l'utilisation de stent actif de nouvelle génération étant préférée aux stents nus en cas de risque hémorragique bas. La bithérapie antiagrégante doit être considérée en alternative à la trithérapie (incluant un traitement anticoagulant) en cas de risque embolique faible. En cas de risque hémorragique élevé, la trithérapie peut être "switchée" pour une bithérapie associant un anticoagulant et un antiplaquettaire quels que soient l'indication de l'angioplastie et le type de stent ! Il s'agit dans l'ensemble de

recommandations de classe IIa (niveau d'évidence C) qui apportent cependant une aide précieuse à la prescription dans la pratique quotidienne.

Bibliographie

1. WALD D *et al.* PRAMI Investigators. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2013;369:1115-1123.
2. Gershlick on behalf of the CvLPRIT investigators. The complete versus lesion-only primary PCI trial. *Presentation en hotline au congress de l'ESC*, 2014.
3. LAGERQVIST B *et al.* Outcomes 1 Year after Thrombus Aspiration for Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2014 Sept. 1 [Epub ahead of print].
4. JOLLY SS *et al.* Design and rationale of the TOTAL trial: a randomized trial of routine aspiration Thrombectomy with percutaneous coronary intervention (PCI) versus PCI ALone in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI. *Am Heart J*, 2014;167:315-321.
5. SABATÉ M *et al.* Comparison of newer-generation drug-eluting with bare-metal stents in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: a pooled analysis of the EXAMINATION (clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial Infarction) and COMFORTABLE-AMI (Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction) trials. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014;7:55-63.
6. WINDECKER S *et al.* 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, epub Aug. 29, 2014 [Epub ahead of print].
7. WINDECKER S *et al.* Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ*, 2014;348:g3859. doi: 10.1136/bmj.g3859.
8. MOHR FW *et al.* Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*, 2013;381:629-638.
9. MORICE MC *et al.* Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation*, 2014;129:2388-2394.
10. SHAHZAD A *et al.* Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2014 Jul. 4. [Epub ahead of print].
11. MONTALESCOT G *et al.* Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2013;369:999-1010.
12. MONTALESCOT G *et al.* Prehospital ticagrelor in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2014;371:1016-1027.
13. LIP GY *et al.* Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions. *Eur Heart J*, 2014 Aug. 25. pii: ehu298. [Epub ahead of print].

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

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Angor stable : quoi de neuf ?



→ H. DOUARD
Hôpital cardiologique, PESSAC

La société européenne de cardiologie a publié en 2013 des recommandations très complètes sur la prise en charge de la maladie coronaire stable, complétées très récemment par une mise à jour des anciens consensus médico-chirurgicaux européens en matière de revascularisation coronaire ; les indications validées de l'angioplastie coronaire gagnent sans conteste du terrain sur certaines indications, grâce notamment aux stents actifs de dernière génération ; les registres rapportent que malheureusement le traitement médical et la gestion des facteurs de risque restent les parents pauvres tant dans le domaine de la prévention primaire que secondaire dans cette pathologie évolutive.

Recommandations ESC sur la prise en charge de la maladie coronaire stable

La publication majeure de ces derniers mois a été sans conteste le texte des recommandations de prise en charge dans l'angor stable, élargi en fait à toutes les manifestations de la maladie coronaire en dehors des décompensations aiguës. La qualité et l'exhaustivité de ces recommandations européennes, rapportées en premier auteur par G. Montalescot [1], ont été saluées unanimement et déjà largement commentées et détaillées ailleurs. Elles reposent sur les données d'une médecine basée sur les preuves, à travers une large documentation (486 références dans la publication princeps), étayées par un *addendum* téléchargeable également tout aussi volumineux et enrichissant.

La démarche intellectuelle, la planification raisonnée de mise en œuvre des examens complémentaires sont précisées au travers de plusieurs chapitres visant à améliorer les options thérapeutiques et la prise en charge initiale et au long cours de ces patients.

La réflexion première, à la lecture de ces *guidelines* européennes, est cependant que le fossé entre les bonnes pratiques souhaitées et les réalités de terrain se creusent, tant dans les démarches diagnostiques que dans la prise en charge thérapeutique de la majorité des patients coronariens stables. C'est peut-être ce même constat qui a poussé l'HAS [2] à la publication d'un "Guide parcours de soins appliqué à la maladie coronaire stable", qui reprend les

différentes étapes de ces recommandations européennes. Dans ce guide de parcours de soins, les étapes de la prise en charge sont reprises en y précisant surtout ce qu'il faut éviter (en italiques) :

>>> Évoquer le diagnostic de la maladie coronaire

- Réaliser des examens complémentaires sans tenir compte de l'évaluation prétest.
- Exclure un angor stable sur la normalité du tracé de l'ECG...
- Doser la troponine en ambulatoire (sauf exception...).
- Doser l'hémoglobine glyquée pour diagnostiquer un diabète.
- Doubler les examens paracliniques en particulier biologie et radiographie thoracique entre médecin traitant et cardiologue.

>>> Confirmer le diagnostic de maladie coronaire

- Réaliser une coronarographie si les explorations non invasives ont montré un faible risque en l'absence de symptôme invalidant ou en présence de symptôme contrôlé médicalement.
- Réaliser une coronarographie chez les patients angineux qui refusent les procédures invasives, ou qui préfèrent éviter une revascularisation, ou qui ne sont pas candidats pour une angioplastie ou le pontage coronarien, ou chez qui on pense que la revascularisation n'améliorera pas l'état fonctionnel, la qualité de vie et l'espérance de vie.

>>> Évaluer le risque d'événement futur en cas de maladie coronaire confirmée

- Ignorer la FEVG avant tout examen diagnostique paraclinique.
- Multiplier les examens irradiants.

– Dépister systématiquement l'ischémie myocardique chez les patients asymptomatiques à faible risque cardiovasculaire.

>>> Traiter un patient atteint de maladie coronaire stable

– Débuter un traitement sans confirmation diagnostique.

– Exclure une personne d'un traitement se fondant sur son âge seul.

– Proposer des vitamines ou de l'huile de poisson dont l'efficacité thérapeutique sur l'angor n'est pas prouvée.

– Prescrire des médicaments sans s'assurer de la bonne compréhension par le patient de sa maladie et des enjeux sans évaluer l'observance.

– Omettre de prescrire un dérivé nitré à libération immédiate en cas de crise angineuse.

– Prescrire des associations médicamenteuses à risque.

– Interrompre le traitement antiagrégant.

– Négliger d'informer le patient sur les signes d'alerte et de recours adaptés aux soins en cas de complication.

>>> Suivre un patient coronarien stable

– Assurer le suivi des patients par un médecin généraliste ou un cardiologue seul.

– Négliger la correction des facteurs de risque au long cours.

– Omettre de réévaluer les traitements.

Précisons que ce groupe de travail n'était constitué que de 3 cardiologues sur ses 19 membres, mais avec une relecture assurée par 75 personnes...!).

L'HAS rappelle également que plus d'un million de personnes sont en ALD 13 (maladie coronarienne); Il s'agit de la 3^e prise en charge en ALD après le diabète et les affections malignes. Elle précise également dans ce document que la FFR ne fait toujours pas l'objet d'une inscription à la nomenclature des cotations professionnelles mais fait l'objet cette année d'une évaluation. On note

également dans le suivi des patients que l'épreuve d'effort, comme dans les recommandations européennes, n'est plus conseillée que tous les 2 ans et non annuellement si les patients sont asymptomatiques et qu'une consultation cardiologique est souhaitée annuellement.

Recommandations sur la revascularisation coronaire

Des recommandations chassant les autres, le congrès européen de cardiologie de Barcelone a vu la présentation de nouvelles recommandations en matière de revascularisation [3]. Il est vrai qu'on était dans le 50^e anniversaire de la 1^{re} procédure de revascularisation coronaire par pontage (1964).

En reprenant les principales données des recommandations de 2013, ce nouveau consensus médico-chirurgical (ESC/EACTS) se rapproche cependant plus près de la pratique quotidienne en avalisant avec des recommandations de type I A, de nombreuses indications par angioplastie. C'est le cas notamment des revascularisations en cas de sténose de l'IVA proximale et même du tronc gauche en cas de score Syntax < 22 (**tableau I**). De même, les stents actifs de dernière génération qui ont des risques de thrombose à distance extrêmement faibles avec un large bénéfice en terme de resténose, sont mis en avant avec une durée de la double antiagrégation plaquettaire raccourcie à 6 mois et même 3 mois en cas de risque hémorragique important.

Ces nouvelles recommandations sur la revascularisation insistent à nouveau sur une information éclairée du patient, la nécessaire prise de décision (en tout cas pour les anatomies coronaires les plus complexes), lors de staffs multidisciplinaires incluant chirurgiens, angioplasticiens et cardiologues non invasifs. Ces données reposent sur des évalua-

tions rétrospectives où une revascularisation a été soit improprement non réalisée, soit utilisée en excès (essentiellement dans le sens d'une surutilisation de l'angioplastie par rapport à la chirurgie), ou enfin des indications d'angioplastie ont été jugées inappropriées (de 11 à 15 %) ou douteuses (allant de 40 à 50 %). Toutes les pathologies complexes incluant notamment des sténoses du tronc gauche, une IVA proximale et une atteinte tritronculaire, devraient être discutées en staff *Heart Team*. Les hôpitaux ne disposant pas d'une équipe chirurgicale doivent mettre en place de tels protocoles décisionnels.

Ces recommandations insistent également pour éviter les revascularisations *ad hoc* (dans la foulée de la coronarographie) pour les cas complexes. En revanche, quand une décision de revascularisation a été retenue, celle-ci doit intervenir après réalisation de la coronarographie au moins dans les 6 semaines et même dans les 2 semaines dans les cas jugés plus urgents. Si les indications de l'angioplastie sont désormais élargies, on retiendra que les atteintes du tronc gauche avec un score SYNTAX > 32 restent de classe III B (inappropriées) ainsi que les atteintes tritronculaires avec score SYNTAX > 23, sauf en cas de patients réellement inopérables.

On parle peu de la pris en charge des angineux stables anciennement pontés qui représentent pourtant une population non négligeable posant souvent des difficultés de prise en charge: sténose(s) ou thrombose(s) des anciens pontages saphènes, sténose(s) ou thrombose(s) des artères natives qui en dépendaient, ancienneté et évolutivité de la pathologie d'athérosclérose coronaire...

Une étude [4] s'est intéressée aux stratégies Redux (2^e intervention pour pontage) chez des patients n'ayant pas bénéficié initialement d'une implan-

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Recommandations selon l'étendue de la MCS	Pontage aorto-coronarien		Angioplastie coronarienne	
	Classe de la recommandation	Niveau de preuve	Classe de la recommandation	Niveau de preuve
Atteinte mono ou bitronculaire sans sténose de l'IVA proximale	IIb	C	I	C
Atteinte monotronculaire avec sténose de l'IVA proximale	I	A	I	A
Atteinte bitronculaire avec sténose de l'IVA proximale	I	B	I	C
Atteinte du tronc commun avec score SYNTAX ≤ 22	I	B	I	B
Atteinte du tronc commun avec score SYNTAX compris entre 23 et 32	I	B	IIa	B
Atteinte du tronc commun avec score SYNTAX > 32	I	B	III	B
Atteinte tritronculaire avec score SYNTAX ≤ 22	I	A	I	B
Atteinte tritronculaire avec score SYNTAX compris entre 23 et 32	I	A	III	B
Atteinte tritronculaire avec score SYNTAX > 32	I	A	III	B

TABLEAU I.

tation mammaire sur l'IVA (qui, on le sait, conditionne très favorablement les résultats à long terme de la chirurgie par pontage). Cette étude a donc comparé les bénéfices à 30 jours et à beaucoup plus long terme, d'un pontage par mammaire (3 473 sujets) ou saphène (1 084 sujets) dans cette population encore jeune ($62 \pm 9,3$ ans pour les pontés par mammaire, $65 \pm 9,4$ ans pour les pontés par saphène). Pour optimiser les comparaisons, 908 sujets paires, avec un suivi de $11 \pm 8,2$ ans, ont eu un net bénéfice de l'utilisation de l'artère mammaire quand elle est possible lors de cette réintervention : mortalité hospitalière de 3,1 % vs 5,6 % ; $p = 0,08$, avec une survie à 1 an améliorée (94 vs 88 %), 5 ans (82 vs 73 %) et 10 ans (64 vs 32 %) ($p < 0,001$).

L'existence de calcifications importantes associées aux lésions athéromateuses coronaires est un des points péjoratifs déjà soulignés par le score SYNTAX (2 points en cas de calcifications importantes). Une étude réalisée à partir de 7 essais cliniques [5] d'évaluation de stents sur 6 296 patients

souligne le caractère péjoratif de ces calcifications en termes du résultat clinique (augmentation de la mortalité, d'infarctus, de revascularisation moins complète, bien que n'augmentant pas la fréquence des thromboses de stents coronaires).

Plan cœur de la FFC

La Fédération Française de Cardiologie, rejointe par 21 associations de professionnels et de patients, a initié depuis quelques années une mobilisation vers un plan cœur, dont le livre blanc sera remis officiellement aux tutelles mi-octobre. Les propositions qui y sont avancées sont étayées par les dernières publications [6] sur les disparités régionales de mortalité prématurée (avant 65 ans) par maladie cardiovasculaire en France (données 2008-2010). Si la mortalité de cette pathologie a diminué de 40 % depuis les années 80 (21,7 % pour l'ensemble des pathologies cardiovasculaires par rapport aux années 2000-2002), les perspectives sont beaucoup plus pessimistes pour

les années futures. Le rapport rappelle également les disparités régionales importantes constatées sur notre territoire (44 107 décès représentant 10 % de la mortalité cardiovasculaire globale) avec un taux standardisé de morts prématurées de 25,7/100 000 habitants. Ce taux reste largement prédominant chez les hommes (*sex ratio* de 5,7 pour les pathologies ischémiques avant 65 ans). Les régions Nord-Pas-de-Calais (+ 44 %), Haute Normandie et Picardie ainsi que les DOM ont un taux beaucoup plus élevé par rapport à la moyenne nationale. Ces disparités sont concordantes avec les trois registres MONICA, et soulignent la répartition inégale des facteurs de risque mais aussi la variabilité de l'offre de soin et de la qualité de prise en charge. Les aspects sociaux souvent négligés sont également rappelés : la carte régionale des bénéficiaires de la CMU est similaire à celle de la mortalité cardiovasculaire prématurée.

Le BMJ recèle souvent d'articles un peu atypiques ; l'étude de Kureshi [7] s'est intéressée ainsi à la perception des patients du bénéfice que leur apportera

une angioplastie. Celle-ci étant censée (dans l'angor stable) soulager uniquement les symptômes sans diminuer le risque de survenue d'infarctus ou diminuer le risque prématuré de décès cardiovasculaire. Sur les 991 patients interrogés dans 10 centres différents, 90 % pensaient pourtant que l'angioplastie allait allonger leur survie, 88 % diminuer le risque de future "attaque cardiaque". Deux tiers des patients pensaient obtenir une amélioration fonctionnelle, mais seulement 1 % savait qu'il était le bénéfice unique obtenu par l'angioplastie (ce qui n'est cependant pas vrai pour les atteintes les plus sévères). On notait un effet centre, mais pas un effet médecin; le mode d'information est donc déterminant, et il est vrai que dans le formulaire de consentement le plus utilisé (téléchargeable sur le site de la SFC) on parle plus des méthodes et des risques de la procédure que de son intérêt médical intrinsèque.

Dans un esprit similaire, une étude [8] réalisée par Internet, ciblant des personnes de plus de 50 ans à risque coronarien, a évalué différents modes d'informations concernant les bénéfices de l'angioplastie coronaire. Un cas clinique fictif évoque un patient atteint d'angor stable de classe I (douleur survenant uniquement pour des efforts importants) avec un premier scénario n'informant que sur les bénéfices (inexistants) de l'angioplastie sur le risque d'infarctus à long terme, un second scénario expliquant clairement que les bénéfices de l'angioplastie ne portaient que sur les symptômes, et un 3^e scénario plus complet expliquant pourquoi; 54 % des 1 257 participants – attirés par la perspective de gagner à une loterie... – choisissaient l'angioplastie plutôt que le simple traitement médical, pensant que l'angioplastie les préservait d'un futur infarctus (69,4 % pour le 1^{er} scénario, 48,7 % pour le second et 45,7 % pour le 3^e!). Une autre étude du JAMA montre

combien les cardiologues surestiment plus ou moins consciemment les bénéfices de l'angioplastie auprès de leurs patients [10].

■ Côté médicaments

Côté médicaments, pas de nouvelle molécule antiangineuse et même un recul des indications probablement trop larges des bêtabloquants et surtout (recommandations reprises dans le papier récent de l'HAS), une non indication de l'ivabradine dans la plupart des coronaropathies stables [2]. Il faut donc se tourner du côté des médecines parallèles, notamment d'une herbe médicinale chinoise, la rhodiola, qui a été évaluée dans un article très sérieux [11] tentant de faire le point sur cette médication extrêmement usitée en Chine. Malheureusement, les auteurs concluent que la plupart des études publiées pèchent par la qualité de la méthodologie et l'hétérogénéité des méthodes d'évaluation clinique...

Dans le traitement des facteurs de risque des coronariens stables, on insiste sur la pratique régulière d'une activité physique adaptée, afin de lutter contre la sédentarité. Il existe cependant, comme pour la prévention primaire, un seuil en termes d'intensité-fréquence-durée à ne pas franchir avec, semble-t-il, une réelle courbe en J péjorative pour les pratiquants d'une APS de façon trop intensive. À travers deux études [12] incluant 8 377 participants victimes d'un infarctus et suivis 10 ans en moyenne, on notait une surmortalité (+ 12 %) chez ceux (6 % de la population étudiée) qui pratiquaient plus de 7,2 Met/h/j d'activité (correspondant grossièrement à 7,1 km de course et 10,7 km de marche rapide quotidienne). Les patients ayant une activité physique plus raisonnable avaient une mortalité cardiovasculaire qui diminuait régulièrement avec l'intensité fournie par semaine jusqu'à ce seuil qui ne semble donc pas à dépas-

ser. Une étude similaire allemande [13] avait déjà retrouvé une telle courbe de survie en J témoignant de l'effet délétère d'une APS pratiquée à dose trop élevée (tous les jours dans ce sous-groupe à mortalité élevée) chez des coronariens. On ne sait cependant si cet excès de mortalité était survenu lors de la pratique sportive et le profil psychologique de ce groupe (acharné de sport, pratiqué même en compétition?).

L'idéal semble donc une pratique de deux à trois séances par semaine uniquement. À noter que ces données rejoignent les résultats de la très vaste étude ACLS [14] récemment publiée qui montre qu'en prévention primaire une quantité faible d'APS régulière suffit à prévenir le risque cardiovasculaire, loin des 30 minutes quotidiennes généralement proposées par les recommandations, et ce avec une espérance de vie accrue de 3 ans en moyenne pour cette activité physique plus raisonnable.

La prise en charge des coronariens stables a été évaluée en France par rapport aux autres pays d'Europe de l'Ouest dans l'étude CLARIFY [15], réalisée entre novembre 2009 et juillet 2010 et incluant près de 33 000 patients angineux stables, définis par un antécédent d'infarctus supérieur à 3 mois, un antécédent de revascularisation, un angor avec ischémie myocardique documentée ou des sténoses angiographiquement prouvées. Les patients d'Europe de l'Ouest, âgés en moyenne de $66,2 \pm 10,2$ sont essentiellement de sexe masculin (79,6 %), 16,5 % étaient Français. Dans notre pays, l'usage de l'aspirine est plus faible (74,5 vs 86,9 %) alors que les thiénopiridines sont plus utilisées (48,5 vs 21,7 %) de même que les anticoagulants (12,3 vs 9 %) et les hypolipémifiants (95,8 vs 92,5 %). L'usage des bêtabloquants est similaire aux autres pays (73 %). L'angor est moins fréquent en France (6,3 vs 15,5 %) et les patients

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

français ont des niveaux d'activité physique plus élevés que dans les autres pays d'Europe de l'Ouest.

Bibliographie :

1. MONTALESCOT G, SECHTEM U, ACHENBACH S *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013; 34:2949-3003.
2. [www/HAS-sante.fr/Guide_parcours_de_soins; maladie coronaire stable 2014](http://www/HAS-sante.fr/Guide_parcours_de_soins_maladie_coronaire_stable_2014)
3. WINDECKER S, KOLH P, ALFONSO F *et al.* 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Journal of CardioThoracic Surgery*, 2014;46:517-592.
4. SABIJ JF, RAZA S, BLACKSTONE EH. Value of internal thoracic artery grafting to the left anterior descending coronary artery at coronary reoperation. *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:302-310.
5. BOURANTAS CV, ZHANG YJ, GARG S *et al.* Prognostic implications of coronary calcification in patients with obstructive coronary artery disease treated by percutaneous coronary intervention: a patient-level pooled analysis of 7 contemporary stent trials. *Heart*, 2014;100:1158-1164.
6. GABET A. Disparités régionales de la mortalité prématurée par maladie cardiovasculaire en France et évolutions. *BEH*, 2014.
7. KURESHI F, JONES PG *et al.* Variation in patients' perceptions of elective percutaneous coronary intervention in stable coronary artery disease: cross sectional study. *BMJ*, 2014;349:g5309.doi: 10.1136/bmj.g5309.
8. BANGALORE S, PURSNANI S, KUMAR S *et al.* Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. *Circulation*, 2013;127:769-781.
9. GOFF SL, MAZOR KM, TING HH *et al.* How cardiologists present the benefits of percutaneous coronary interventions to patients with stable angina: a qualitative analysis. *JAMA Intern Med*, 2014;174:1614-1621.
10. ROTHBERG MB, SCHERER L, KASHEF MA *et al.* The Effect of Information Presentation on Beliefs about the Benefits of Elective Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA Intern Med*, 2014;174:1623-1629.
11. YU L, QIN Y, WANG Q *et al.* The efficacy and safety of Chinese herbal medicine, Rhodiola formulation in treating ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med*, 2014;22:814-825.
12. WILLIAMS PT, THOMPSON PD *et al.* Increased cardiovascular disease mortality associated with excessive exercise in heart attack survivors. *Mayo Clin Proc*, 2014;89:1187-1194.
13. MONS U, HAHMANN H, BRENNER H *et al.* A reverse J-shaped association of leisure time physical activity with prognosis in patients with stable coronary heart disease: evidence from a large cohort with repeated measurements. *Heart*, 2014;100:1043-1049.
14. LEE DC, PATE RR, LAVIE CJ *et al.* Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:472-481.
15. DANCHIN N, FERRIERES J, GUENOUN M, et CLARIFY Investigators. Management of outpatients in France with stable coronary artery disease. Findings from the prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease (CLARIFY) registry. *Arch Cardiovasc Dis*, 2014;107:452-461.

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

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Hypertension artérielle : quoi de neuf ?



→ X. GIRERD

Unité de Prévention cardiovasculaire,
Pôle Cœur Métabolisme,
Groupe hospitalier universitaire
Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Comparaison des recommandations ESH/ESC, JNC 8 et SFHTA pour la prise en charge de l'HTA.

Au cours de la dernière année, plusieurs mises à jour des recommandations sur la prise en charge de l'HTA ont été publiées. Les instances qui ont réalisé ces travaux ont été des sociétés savantes ou des groupes d'experts. En France, la HAS qui avait annoncé en 2011 la mise en place d'un groupe de travail pour la mise à jour des recommandations ne l'a pas fait, la principale raison a été l'impossibilité de constituer un groupe de professionnels ayant une vraie expertise mais n'ayant pas de "conflits d'intérêts" selon les règles actuelles. Pour palier à cette situation de blocage, la Société Française d'HTA a réalisé un travail d'expertise selon

les règles reconnues pour la rédaction d'une recommandation conduisant à la publication de "*recommandations pour la prise en charge de l'HTA de l'adulte*" [1].

Ce texte a été conçu pour être utile à la pratique dans une forme synthétique afin de permettre sa bonne lisibilité. Ces recommandations comportent 15 conseils à appliquer au cours des trois périodes de la prise en charge : avant de débuter le traitement, la période d'initiation et d'adaptation du traitement des 6 premiers mois, la période de suivi chronique. Une confirmation de l'HTA devrait toujours être obtenue avant de débuter le traitement médicamenteux par la réalisation d'une automesure ou d'une MAPA.

La stratégie recommandée est de débuter par une monothérapie pour 1 mois, en préférant une classe thérapeutique ayant la meilleure persistance (AA2 ou IEC) puis, en cas d'objectif tensionnel non atteint, de prescrire une bithérapie fixe. Le doublement des doses est à réaliser au stade de la bithérapie avant de passer à une trithérapie qui devrait comporter : un bloqueur du SRA (AA2 ou IEC), un antagoniste calcique et un diurétique thiazidique.

Aux États-Unis, c'est un comité d'expert indépendant du *National Institute of Health*, le JNC, qui a publié son rapport n° 8. La méthode pour établir ces recommandations a été d'analyser les résultats d'essais randomisés conçus pour démontrer les bénéfices de traitements évalués chez des sujets exclusivement hypertendus [2]. Le critère de jugement n'était pas uniquement la baisse de la pression artérielle mais

la prévention des complications de morbi-mortalité. Par cette méthodologie, le JNC 8 a voulu proposer des recommandations indiscutablement basées sur les données scientifiques issues de "*evidence-based medicine*". Ce texte donne 9 recommandations. Elles permettent de connaître selon l'âge du sujet les niveaux de tension qui justifient la mise en route d'un traitement antihypertenseur. Elles donnent plusieurs choix pour la classe pharmacologique initiale qui seront faits selon les caractéristiques cliniques du patient (diabétique, insuffisant rénal, couleur de la peau). Enfin, deux stratégies pour l'usage initial et l'adaptation des anti-hypertenseurs sont décrites : monothérapie pendant 1 mois puis bithérapie, ou monothérapie pendant 1 mois puis doublement de la première dose avant la bithérapie. Le choix de la stratégie est laissé au médecin.

En Europe, l'ESH/ESC a publié un nouveau texte intitulé "*Guidelines for the management of arterial hypertension*" [3]. Pour réaliser ce texte de 77 pages, quelques experts de renommée internationale ont rédigé une mise au point sur l'HTA et ses traitements, actualisée par les données récentes de la littérature médicale. Le texte propose 17 tables et 22 tableaux de recommandations avec niveau de gradation et 18 thèmes apportant des changements pour la pratique. Ces *guidelines* proposent 54 "recommandations positives" de classe I (*Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective*) et "12 recommandations négatives" de classe III (*Evidence or general agreement that the given*

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful). Parmi toutes ces recommandations positives de classe I, on pourra retenir le changement notable dans l'objectif de la pression artérielle à atteindre chez l'hypertendu diabétique traité qui devient une PAS/PAD < 140/85 mmHg.

De nouvelles études sur le rôle de la consommation excessive de sel et l'HTA

La relation entre le sel et la pression artérielle fait l'objet de débats et de controverses depuis des décennies, car les données des études épidémiologiques et des essais d'intervention ont montré des résultats contradictoires. Ce sujet reste d'actualité, et de nouvelles études sont encore réalisées sur ce thème. Ainsi, l'étude PURE [4] publiée en 2014 a été menée chez 102 216 adultes vivant dans 18 pays afin d'étudier les relations entre des facteurs d'environnements et les maladies cardiovasculaires. L'étude du sel consommé par ces populations a été possible par le dosage du sodium urinaire sur un échantillon permettant d'estimer la consommation de sel sur une journée. Pour évaluer la pression artérielle, des mesures ont été effectuées par appareil automatique au cours de consultation dédiées. Il est montré que lorsque 2,5 grammes de sel étaient ingérés, une augmentation de 2,11 mmHg de la pression systolique et de 0,78 mmHg de la pression diastolique était observée. Cette relation positive est la plus forte chez les sujets dont la consommation de sel est la plus importante (> 12 g) avec pour 2,5 g de sel ingérés une augmentation de 2,58 mmHg pour la pression systolique.

Si l'on propose de réduire le sel de l'alimentation pour traiter l'hypertendu, la démonstration la plus ancienne de l'efficacité de ce traitement a été montrée

lors de la prise en charge des hypertension malignes. Un régime proposé en 1944 par le Dr Walter Kempner de l'université de Duke aux États-Unis, à une époque où aucun traitement pharmacologique n'était disponible, a été appelé la *Kempner's rice diet* car il consistait à soumettre les hypertendus à une alimentation exclusive ne comportant que du riz préparé sans aucun ajout de sel. Cette préparation comportait 20 g de protéine et moins de 0,2 g de sodium par jour, soit moins de 0,5 g de sel par jour. Après 2 à 4 mois de ce régime très strict, l'ajout de légumes, de céréales et de viande était autorisé. Dans la série de 177 hypertendus suivis par Kempner's entre 1942 et 1953, il a été montré que la mortalité était de 30 % à 5 ans chez les hypertendus qui suivaient la *Kempner's rice diet* alors qu'elle est de 93 % chez ceux qui ont arrêté le régime [5].

Avec l'avènement de traitements pharmacologiques efficaces et de très bonne tolérance, la *Kempner's rice diet* n'a plus été proposé ni pour la prise de l'hypertension maligne ni pour celle des formes d'hypertension moins sévère. C'est de façon récente que l'intérêt d'une diminution des apports en sel a été à nouveau remis à l'ordre du jour. Ce sont chez les "hypertendus résistants" qui, selon la définition actuelle, sont traités par au moins une trithérapie antihypertensive mais qui ne sont pas contrôlés en MAPA, qu'une étude a montré une efficacité spectaculaire d'une diminution du sel dans l'alimentation [6]. Cette étude a inclus 12 hypertendus résistants traités par trithérapie. Tous les sujets ont été soumis à deux périodes d'une durée de 7 jours, l'une avec un apport de 50 mmol de Na par jour (soit 3 g de sel) et l'autre avec un apport de 250 mmol de Na par jour (soit 15 g de sel). Une durée de 2 semaines séparait chaque période. Une MAPA sur 24 heures était réalisée à la fin de chaque période ainsi que des explorations hormonales et vasculaires. Au cours de la période avec consommation

excessive de sel, la MAPA sur 24 heures était de 150,3/82,1 mmHg; en comparaison, après 8 jours de consommation réduite en sel, la MAPA sur 24 heures était de 130,0/72,8 mmHg. Ainsi, cette étude montre que, chez des hypertendus résistants, le passage d'une consommation excessive à une consommation faible de sel s'accompagne d'une baisse de 20,1/9,8 mmHg de la PAS/PAD en MAPA, ce résultat étant obtenu après 8 jours seulement de "restriction en sel".

Savoir dépister une consommation excessive de sel chez l'hypertendu résistant est une action médicale que nous proposons de réaliser de façon systématique si la prise en charge recommandée ne parvient pas à obtenir le contrôle de la pression artérielle. Pour estimer la fréquence de la consommation excessive de sodium (plus de 12 g de sel par jour) chez les hypertendus traités, une étude a été réalisée chez 1 000 hypertendus traités et suivis dans l'Unité de prévention des maladies cardiovasculaires de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière [7]. À partir du recueil des urines des 24 heures obtenu la veille d'une admission pour une journée en hôpital de jour, il a été estimé la consommation de sel sur la quantité de sodium urinaire. Chez ces hypertendus vivant en Île-de-France entre 2011 et 2014, l'élimination de sel est en moyenne de $8,7 \pm 5,2$ g/j. Une consommation excessive de sodium est observée chez 20 % des hypertendus traités, avec une plus grande fréquence chez les hommes (25 %), les obèses (23 %) et les hommes obèses (28 %). Ainsi, chez l'hypertendu résistant, la réalisation d'un recueil urinaire des 24 heures avec dosage du sodium urinaire doit être réalisée. Il permet de quantifier les apports en sel sur la journée du recueil. Pour connaître la quantité de sel consommé, il faut appliquer la formule suivante :

Sel (gramme par jour) = Na urinaire des 24 heures (mmol)/17.

Pour exemple : si le Na urinaire est supérieur à 200 mmol, la quantité de sel est supérieure à 12 g par jour, et le sujet est considéré comme un consommateur excessif de sel.

Pour diminuer la consommation excessive de sel, des conseils individualisés sont à donner au sujet. Selon l'analyse des consommations alimentaires réalisées chez des hypertendus vivant en France en 2014 [8], il a été observé que la quasi-totalité du sel consommé provenait :

- d'une consommation quotidienne et excessive de pain et/ou de fromage ;
- d'une consommation plurihebdomadaire de charcuterie et/ou d'aliments riches en sel caché (pizza, quiche, hamburger, crevettes, chips, olives) ;
- d'un usage de cubes pour bouillon et/ou de préparations industrielles exhausteurs de goût.

Les conseils d'une diminution des quantités d'aliments riches en sel caché sont à donner de façon individualisée selon les informations apportées par l'interrogatoire spécifique. Il doit être précisé au patient que l'effet sur la baisse des chiffres de pression artérielle que l'on peut attendre de la diminution du sel de l'alimentation est observé une semaine seulement après leur mise en route. La réalisation d'un relevé d'automesure, après la première semaine suivant la diminution du sel, permet d'obtenir une bonne adhésion du patient à ce moyen de traitement.

Encore une place pour la dénervation rénale après les études publiées en 2014 ?

La dénervation rénale, accessible en Europe depuis 2012, a fait naître de grands espoirs pour aider à la prise en charge des "véritables" hypertendus résistants. Selon le consensus d'experts français publié en 2012 [9], la dénervation rénale était indiquée lorsqu'un

hypertendu souscrivait aux critères suivants :

- recevoir une quadrithérapie comportant un diurétique ;
- avoir déjà reçu de la spironolactone, (pour ne pas proposer la technique aux patients répondeurs à la spironolactone) ;
- avoir une PA non contrôlée confirmée par MAPA ;
- avoir une anatomie artérielle compatible avec la technique.

Dans l'expérience des centres d'excellence en HTA, moins de 1 % des hypertendus pris en charge ont une indication de dénervation rénale selon ces critères. En France, l'usage de la dénervation rénale est resté confidentielle avec moins de 400 patients traités car la méthode, n'ayant pas de remboursement par les organismes sociaux, seuls quelques centres privés ont réalisé sur des financements propres ces procédures. Une poignée d'hôpitaux universitaires ont participé à des essais cliniques et ont pu acquérir une petite expérience de la méthode.

>>> Le premier enseignement est que la méthode ne s'appliquant que sur des artères rénales saines de gros calibre, la dénervation – lorsqu'elle est réalisée par un radiologue familier du cathétérisme des artères rénales – est une procédure simple ayant un risque très faible de complication immédiate.

>>> La deuxième observation réside dans l'importante limitation de la méthode et des matériels actuels qui conduit à une grande incertitude sur les conséquences du geste de chauffage réalisé. En effet, comme la méthode est basée sur l'objectif d'obtenir une destruction des fibres nerveuses sympathiques (dénervation) par le chauffage aigu de la paroi de l'artère rénale qui, par diffusion, atteindra les fibres nerveuses qui cheminent dans l'adventice de l'artère, des caractéristiques anatomiques vont pouvoir influencer la qualité du geste

réalisé. Ainsi, des travaux anatomopathologiques ont récemment montré que les fibres nerveuses étaient le plus souvent éloignées du point de chauffage délivré sur la paroi de l'artère rénale (distance de plusieurs millimètres et distribution inhomogène des fibres nerveuses de l'ostium au hile de l'artère rénale) [10]. Il est donc possible que le chauffage de l'artère n'atteigne aucun de ces faisceaux nerveux. Comme aucun "marqueur" n'est actuellement disponible en cours ou décours immédiat de la procédure pour indiquer que les fibres nerveuses ont été atteintes, la méthode reste à l'heure actuelle parfaitement aléatoire.

>>> Le troisième enseignement est apporté par le recul de 3-4 ans que possède la technique utilisée de façon compassionnelle et les résultats de quelques essais randomisés ayant soit comparé la dénervation à un geste de radiologie interventionnel neutre, soit à un traitement antihypertenseur maximum et standardisé. Ainsi, à la fin de 2014, les données des études/essais permettent de quantifier la baisse de PA apportée par la dénervation à environ -10 mmHg pour la PAS en MAPA, si l'on considère la baisse moyenne pour l'ensemble du groupe de patient traité [11]. En revanche, il est observé des réponses individuelles avec une amplitude très différente. Certains patients ont une diminution de leur PA pouvant aller jusqu'à 60 mmHg en MAPA, alors que chez d'autres sujets aucune baisse de la PA n'est observée. Dans la série de la Pitié-Salpêtrière, 20 % des sujets ont été "normalisés" par la dénervation (baisse moyenne de 35 mmHg de PAS en MAPA), 30 % ont été "répondeurs" avec une baisse de la PA significative mais sans toutefois obtenir une normalisation en MAPA, et 50 % n'ont eu aucune baisse de la PA en MAPA et sont à l'évidence "non répondeurs" à la technique. Ce grand aléa dans la réponse tensionnelle individuelle justifie de chercher à mettre en évidence des facteurs qui pourront prédire chez

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

quels hypertendus la dénervation est la plus favorable afin de ne pas soumettre tous les hypertendus à ce traitement dont le coût unitaire est élevé. Les résultats de la cohorte européenne ENCORED [11] et de l'étude HTN3 [12] montrent que les chances de normalisation ou d'amélioration de la PAS sont d'autant plus importantes que la PA de consultation est < 160 mmHg ; et qu'une efficacité est plus rare chez les patients dont la fonction rénale est altérée et chez les patients noirs.

En synthèse, actuellement à la fin 2014 en Europe, la dénervation rénale reste une procédure d'usage très limité car les assurances maladie ne remboursent pas la technique. Pourtant, la méthode a montré des résultats parfois spectaculaires pour contrôler la pression artérielle, mais le nombre limité de sujets hypertendus résistants qui tirent un bénéfice de la technique rend très improbable sa large utilisation car son bénéfice médico-économique ne sera que très difficilement démontré. Il faut espérer que cette méthode va poursuivre son évaluation avec des matériels apportant des preuves ou des marqueurs permettant d'authentifier l'atteinte des fibres nerveuses péri-artérielles. Il faut toutefois admettre

qu'à la fin 2014, en France, un coup d'arrêt à l'usage de la dénervation rénale est observé car les centres ayant déjà une expérience ne disposent pas de nouvelles sondes du fait de l'arrêt des protocoles de recherche. Seule la volonté des industriels à poursuivre le développement de cette méthode pour le traitement des hypertendus résistants permettra la poursuite de son usage dans un proche avenir.

Bibliographie :

1. BLACHER J, HALIMI JM, HANON O *et al.* Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Recommandations 2013 de la Société Française d'Hypertension Artérielle. *Presse Med*, 2013;42:819-825.
2. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*, 2014;311:507-520.
3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2013;31:1281-1357.
4. YUSUF S, RANGARAJAN S, TEO K *et al.* for the PURE investigators. Cardiovascular Risk and Events in 17 Low-, Middle-, and High-Income Countries. *N Engl J Med*, 2014;371:818-827.
5. NEWBORG B, KEMPNER W. One hundred twenty-six patients treated with rice diet. Analysis of 177 cases of hypertensive vascular disease with papilledema. *Am J Med*, 1955;19:33-47.
6. PIMENTA E, GADDAM KK, OPARIL S *et al.* Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension results from a randomized trial. *Hypertension*, 2009;54:475-481.
7. VILLENEUVE F, ROSENBAUM D, GIRAL PH *et al.* Fréquence de la consommation excessive de sel chez des hypertendus traités vivant en Ile de France. *Ann Cardio Angéio*, 2015.
8. GIRERD X, VILLENEUVE F, DELESTE F *et al.* Mise au point et évaluation du questionnaire ExSel pour dépister une consommation excessive de sel chez les hypertendus. *Cahier de Nutrition et de Diététique*, 2015.
9. PATHAK A, GIRERD X, AZIZI M *et al.* Expert consensus: renal denervation for the treatment of arterial hypertension. French Society of Hypertension; French Society of Cardiology; Working Group on Atheroma, Interventional Cardiology; *French Society of Radiology. Arch Cardiovasc Dis*, 2012;105:386-393.
10. SAKAKURA K, LADICH E, CHENG Q *et al.* Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:635-643.
11. PERSU A, AZIZI M, JIND Y *et al.* on behalf of the European Network COordinating research on REnal denervation (ENCOREd) consortium. Hyperresponders vs. nonresponder patients after renal denervation: do they differ? *J Hypertens*, 2014;32:2422-2427.
12. BHATT DL, KANDZARI DE, O'NEILL WW *et al.* A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*, 2014;370:1393-1401.

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

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Insuffisance cardiaque : quoi de neuf ?



→ **M. GALINIER**
Service de Cardiologie A,
CHU Rangueil, TOULOUSE.

L'année 2014 a vu se poursuivre les progrès dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, considérables pour sa forme à fraction d'éjection altérée mais plus lents dans sa forme à fraction d'éjection préservée.

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée : les progrès se poursuivent

1. LCZ696 : évolution ou révolution thérapeutique ?

Depuis plus d'un quart de siècle et les résultats positifs de l'énalapril au cours des essais CONSENSUS et SOLVD, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) constituent le socle du traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée (ICFEA). En effet, les

antagonistes de l'angiotensine (ARA2) et les antagonistes de la rénine, les autres voies thérapeutiques bloquant le système rénine-angiotensine, n'ont pas démontré de bénéfice supérieur. Tous les progrès pharmacologiques provenaient de l'addition de traitement supplémentaire et non d'essais de substitution. Les résultats positifs de l'essai PARADIGM-HF, arrêté prématurément pour efficacité supérieure du LCZ696 par rapport aux IEC au cours d'une analyse intermédiaire sur le critère primaire de l'étude, associant mortalité cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque, devraient conduire à une profonde évolution du traitement de l'ICFEA [1].

Le LCZ696 est un nouvel agent thérapeutique possédant une double action : – d'une part, il comprend le sacubitril, un inhibiteur sélectif de la néprilysine, l'endopeptidase neutre, enzyme qui dégrade les peptides natriurétiques (ANP, BNP, CNP), permettant ainsi une augmentation des taux endogènes de ces hormones vasodilatatrices, natriurétiques, antifibrotiques, réduisant l'hypertrophie ventriculaire et qui de plus n'agit pas, à la différence de l'omapatrilat, sur l'aminopeptidase P ; – d'autre part, il renferme un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2, le valsartan, ce qui permet de diminuer le risque d'effets secondaires par rapport à l'omapatrilat qui agissait comme un IEC.

Ainsi, à la différence de l'omapatrilat, autre molécule hybride qui, dans l'essai OVERTURE, diminuait de manière non significative (–6 %) le nombre de décès par rapport à l'énalapril, mais dont le

développement avait été interrompu en raison du risque d'angioedème lié à l'inhibition de trois enzymes responsables de la dégradation de la bradykinine (l'enzyme de conversion, la néprilysine et l'aminopeptidase P), le LCZ qui n'agit que sur une de ces enzymes, la néprilysine, n'augmente pas le risque d'angioedème.

Pour être inclus dans l'étude PARADIGM-HF, le plus grand essai sur le plan numérique conduit dans l'ICFEA, les patients devaient être en stade II à IV de la NYHA malgré un traitement par IEC (ou ARA2) et bêtabloquants, présenter une fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 35\%$ et un taux de BNP ≥ 100 pg/mL en cas d'hospitalisation pour décompensation dans les 12 mois précédents ou un BNP ≥ 150 pg/mL dans les autres cas, avec une PAS ≥ 95 mmHg, un DFG ≥ 30 mL/min et une kaliémie $< 5,4$ mmol/L. Le protocole comportait d'abord une période de traitement en simple aveugle par successivement $10 \text{ mg} \times 2/\text{j}$ d'énalapril pendant 15 jours, puis $100 \text{ mg} \times 2/\text{j}$ de LCZ696 pendant 1 à 2 semaines et $200 \text{ mg} \times 2/\text{j}$ de LCZ696 pendant 2 à 4 semaines pour s'assurer de la tolérance de ces deux produits, justifiée par la crainte, du fait des souvenirs laissés par l'omapatrilat, des angioedèmes. À l'issue de cette période, où 1 138 patients (10,8 %) ont arrêté l'étude pour des effets secondaires dominés par la toux, l'hyperkaliémie, l'altération de la fonction rénale et l'hypotension – ces derniers étant plus fréquents sous énalapril que sous LCZ696, qui était cependant avantagé par l'ordre de passage – 8 442 patients ont été randomisés

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

pour être traités en double aveugle, soit par énalapril 10 mg $\times$ 2/j, soit par LCZ696 200 mg $\times$ 2/j. Les caractéristiques des patients sont proches de celles des patients présentant une ICFEA dans le monde réel, en dehors de l'âge plus jeune (64 ans en moyenne), d'une prédominance masculine (les femmes représentant seulement 21 % des patients) et de l'origine ethnique (avec uniquement 5 % de Noirs). 71 % des patients étaient en classe NYHA II et 24 % en classe III, avec une PAS en moyenne de 122 mmHg, une fréquence cardiaque de 72 bpm, une fraction d'éjection de 29,5 %, un BNP de 253 et un NT-proBNP de 1 610 pg/mL. 71 % des patients avaient une HTA, 34,5 % un diabète et 43 % un antécédent d'infarctus, leur traitement étant optimal : 80 % étant sous diurétiques, 93 % sous bêtabloquants et 55 % sous

antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM). À l'issue d'un suivi moyen de 27 mois, les doses moyennes de traitement étaient de 375 mg/j pour le LCZ696 et de 18,9 mg/j pour l'énalapril.

Les résultats sont sans appel (**fig.1 à 4**), le LCZ696 diminuant par rapport à l'énalapril de 20 % le critère primaire (RR: 0,80; IC 95 % : 0,73-0,87; $p = 0,0000002$) du fait d'une réduction de ces deux composants : 20 % pour les décès cardiovasculaires (RR: 0,80; IC 95 % : 0,71-0,89, $p < 0,001$) et 21 % pour la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (RR: 0,79; IC 95 % : 0,71-0,89; $p < 0,001$). Parmi les critères secondaires, le LCZ696 diminue de 16 % la mortalité totale (RR: 0,84; IC 95 % : 0,76-0,93; $p < 0,001$) et améliore le score de qualité de vie du

KCCQ, alors qu'il ne diminue ni l'incidence des nouveaux cas de fibrillation atriale ni le déclin de la fonction rénale. Quant à l'analyse en sous-groupes, elle démontre l'homogénéité de l'effet bénéfique du LCZ696 qui est cependant plus marquée en stade II qu'en stade III de la NYHA et qui est similaire, que les patients soient traités ou non par ARM. Malgré une diminution plus importante de 3,2 mmHg de la PAS sous LCZ696 par rapport à l'énalapril, le bénéfice ne peut être relié à cette modeste baisse de la post-charge comme le démontre une analyse multivariée tenant compte des différences tensionnelles entre les groupes. De plus, le LCZ696 est globalement bien toléré, seuls les hypotensions symptomatiques étant plus fréquentes (14 vs 9,2 % ; $p < 0,001$) bien que conduisant exceptionnellement à un arrêt du produit alors que la toux, une

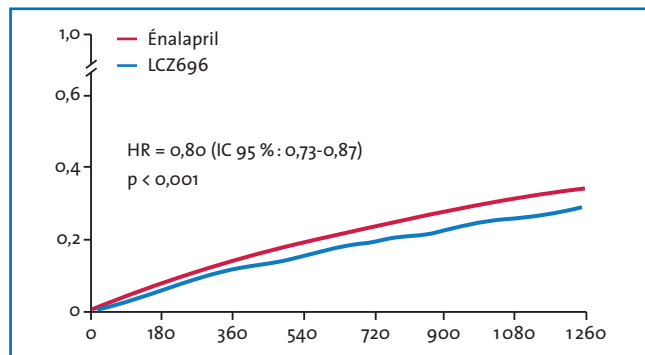


FIG. 1 : Essai PARADIGM-HF. Courbes de Kaplan-Meier pour le critère primaire, associant décès cardiovasculaires et premières hospitalisations pour insuffisance cardiaque, sous LCZ696 et énalapril.

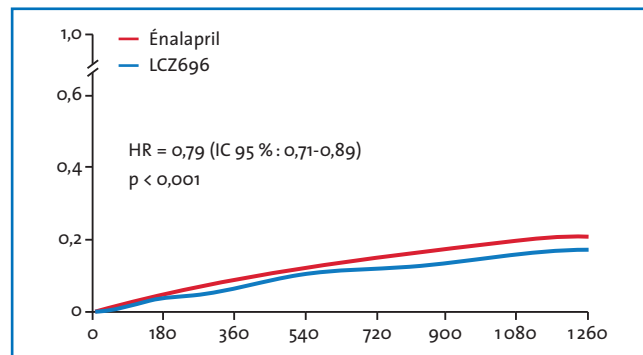


FIG. 2 : Essai PARADIGM-HF. Courbes de Kaplan-Meier pour les premières hospitalisations pour insuffisance cardiaque sous LCZ696 et énalapril.

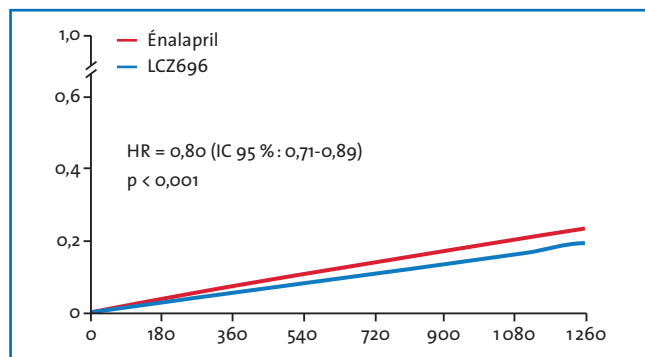


FIG. 3 : Essai PARADIGM-HF. Courbes de Kaplan-Meier pour les décès cardiovasculaires sous LCZ696 et énalapril.

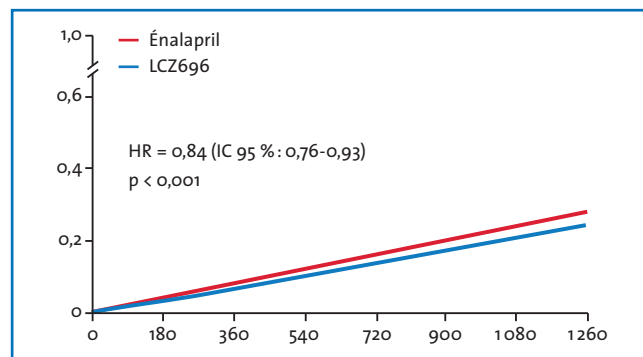


FIG. 4 : Essai PARADIGM-HF. Courbes de Kaplan-Meier pour les décès toutes causes (critère secondaire), sous LCZ696 et énalapril.

élévation du taux de créatinine $\geq 2,5$ g/L ou une hyperkaliémie ≥ 6 mmol/L se sont révélées significativement moins fréquentes sous LCZ696 que sous énalapril. Quant aux angiœdèmes, ils sont restés exceptionnels (0,2 vs 0,1 % ; $p = 0,19$), aucun ne compromettant la liberté des voies aériennes. Ainsi, moins de patients du groupe LCZ696 ont dû arrêter l'étude pour effet secondaire (10,7 vs 12,3 % ; $p = 0,03$) ou altération de la fonction rénale (0,7 vs 1,4 % ; $p = 0,002$) que dans le groupe énalapril, le LCZ696 se révélant mieux toléré que l'énalapril.

Ainsi, alors que voici plus de 10 ans l'omapatrilat avait échoué *versus* le même IEC à démontrer un bénéfice significatif et provoquait des effets secondaires graves sous forme d'angiœdèmes, notamment dans la population noire américaine, le LCZ696 s'est révélé plus efficace et mieux toléré que l'énalapril. En comparaison à l'IEC de référence à pleine dose qui diminue déjà de 18 % la mortalité, le LCZ696 a diminué de 20 % la mortalité cardiovasculaire dans une population particulièrement bien traitée puisque 93 % des patients étaient sous bêtabloquants et 55 % sous ARM.

Une réflexion doit maintenant débiter comportant les experts professionnels de santé, les patients et les économistes pour déterminer la place du LCZ696. Doit-il être un traitement de 3^e ligne, réservé aux patients demeurant symptomatiques sous l'association IEC (ou ARA2 en cas d'intolérance), bêtabloquants, ARM et diurétiques, présentant une fraction d'éjection ≤ 35 % et un BNP > 100 pg/mL, calquant les indications de manière factuelle sur le protocole de l'étude PARADIGM-HF, en remplacement alors des IEC ou des ARA2 ? Doit-il, au contraire, être prescrit en première intention, en alternative aux IEC, chez tout patient présentant une ICFEA ? Entre simple évolution du traitement et révolution thérapeutique,

les experts devront trancher. Le LCZ696 possédant un rapport bénéfice/risque nettement favorable, un rapport coût/efficacité qui, du fait de la prévention des hospitalisations itératives pour IC, premier poste de dépense au cours de cette maladie, devrait l'être également, il est probable qu'il s'impose dans l'avenir comme la nouvelle pierre angulaire du traitement de l'ICFEA. Cependant, il devra alors être donné à la pleine dose de $200 \text{ mg} \times 2/\text{j}$ qui seule assure un blocage optimal de la néprilysine, ce qui du fait de son effet hypotenseur, ne pourra pas être le cas chez tous les patients.

Dans la pratique quotidienne, s'il est utilisé en remplacement des IEC ou des ARA2, il sera débuté à $100 \text{ mg} \times 2/\text{j}$ le lendemain de la dernière prise du précédent bloqueur du SRA puis augmenté au bout d'une semaine à $200 \text{ mg} \times 2/\text{j}$ en l'absence d'hypotension. En revanche, s'il est donné en première intention, un schéma d'administration plus progressif devra être proposé avec un dosage à 50 mg. Quant à la surveillance des peptides natriurétiques sous ce traitement, elle devra reposer sur la mesure des taux de NT-proBNP et non de ceux du BNP qui sont élevés par la prise du produit, ne reflétant plus alors l'état hémodynamique du patient.

2. Les traitements modulateurs du système nerveux autonome ne résistent pas aux essais avec un bras contrôle sham !

Après les résultats négatifs de la dénervation rénale par radiofréquence qui a pour but de diminuer l'activation du système nerveux sympathique au cours du traitement de l'HTA réfractaire dans l'essai SIMPLICITY-2, les résultats neutres de la stimulation vagale (dont l'objectif est de majorer le tonus vagal) au cours de l'ICFEA dans l'essai NECTAR-HF soulignent les limites actuelles des traitements modulateurs du système nerveux autonome et l'importance dans l'avenir d'exiger

un groupe contrôle sham, seul moyen d'inhiber l'effet placebo.

Deux essais contradictoires, s'intéressant tous deux à la stimulation vagale, ont été rapportés à l'ESC 2014 explorant cette nouvelle voie thérapeutique qu'est devenue de la modulation non pharmacologique du système nerveux autonome dont le rôle physiologique et pronostique est majeur au cours de l'ICFEA.

>>> L'essai ANTHEM-HF est une étude pilote réalisée en Inde chez 60 patients en stades II/III de la NYHA, présentant une fraction d'éjection (FE) ≤ 40 %, un diamètre télédiastolique ≥ 50 mm et un QRS < 150 ms, ne présentant pas de trouble conducteur auriculoventriculaire, afin d'apprécier les effets d'une stimulation chronique intermittente du nerf vague droit ou gauche, le côté étant décidé par randomisation. Pour l'ensemble des patients, cette étude réalisée en ouvert, sans groupe contrôle sham, a retrouvé au bout de 6 mois une amélioration modeste mais significative de la FE, sans variation du volume télésystolique ventriculaire gauche ($-4,1$ mL) qui étaient les deux critères primaires d'efficacité. Parmi les critères secondaires, sont observés une diminution significative du volume télédiastolique ventriculaire gauche et une amélioration significative de la classification de la NYHA, d'un score de qualité de vie et de la variabilité sinusale sans variation des taux de NT-proBNP. Aucune différence n'a été retrouvée en fonction du côté, droit ou gauche, utilisé pour la stimulation vagale qui est à l'origine de nombreux effets secondaires, le plus souvent bénins : modification de la voix, toux, douleurs oropharyngées. Selon le rapporteur même de l'étude, l'essai étant non contrôlé et réalisé en ouvert, un effet placebo a pu participer aux modifications observées.

>>> L'essai NECTAR-HF est, à l'inverse, un essai contrôlé, randomisé, 2/1, comportant un groupe contrôle sham

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

(patients implantés mais dispositif non activé), réalisé chez 95 patients en stade II/III de la NYHA, non diabétiques, présentant une FEVG ≤ 35 %, un diamètre télédiastolique ≥ 55 mm, en rythme sinusal, traités de manière optimale, afin d'apprécier également les effets d'une stimulation vagale droite. Après 6 mois de suivi des 59 patients stimulés et des 22 contrôles, aucune différence significative du volume télésystolique VG (le critère primaire), du volume télédiastolique VG, de la FE, du NT-proBNP et du pic de VO_2 n'a été retrouvée. En sus des infections survenant chez 7,4 % des patients, les effets secondaires de la stimulation sont dominés par une stimulation laryngopharyngée ressentie par la majorité des patients qui est probablement à l'origine d'un effet placebo expliquant, selon le rapporteur de l'étude, une amélioration des symptômes, de la classe de la NYHA et de la qualité de vie malgré l'absence de bénéfice sur les critères échocardiographiques qui, eux, étaient mesurés en aveugle.

Ainsi, malgré des données précliniques initiales favorables suggérant un effet anti-remodelage et les résultats des essais réalisés en ouvert, les traitements modulateurs du système nerveux autonomes ne résistent pas aux essais comportant un bras contrôle sham. Bien qu'il reste possible que ces études négatives soient liées à des problèmes techniques comme les modalités de la stimulation vagale, l'avenir de cette nouvelle voie thérapeutique apparaît compromis.

3. Les bénéfices de la correction de la carence martiale au cours de l'insuffisance cardiaque confirmée

L'étude CONFIRM-HF [2] a été réalisée chez 304 patients présentant une ICFEA et une carence martiale, définie par une ferritinémie < 100 mg/mL ou comprise entre 100 et 300 mg/mL mais avec un coefficient de saturation

de la transferrine < 20 %. Les patients recevaient, de manière randomisée et en double aveugle, soit du placebo soit du fer carboxymaltose à raison initialement de deux perfusions à 1 semaine d'intervalle de 500 à 1000 mg, phase de correction, suivie si nécessaire d'une phase d'entretien comportant des perfusions de 500 mg en cas de persistance d'une carence martiale. L'analyse des résultats retrouve à la 24^e semaine du suivi une amélioration de 31 ± 11 m ($p = 0,002$) de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes qui était le critère primaire de jugement dans le groupe traité *versus* le groupe placebo, bénéfice s'amplifiant avec le temps, puisque plus marqué à la fin de l'étude à la 52^e semaine, et associé à une amélioration de la classification de la NYHA, des scores de fatigue et de qualité de vie. Parmi les critères secondaires, on note une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, apparaissant rapidement et s'accroissant avec le temps, dont la fréquence varie de 19,4 % dans le groupe placebo à 7,6 % dans le groupe traité (RR: 0,39; IC 95 % : 0,19-0,82; $p = 0,009$), ainsi que des hospitalisations toutes causes dont l'incidence varie de 26,3 % dans le groupe placebo à 16,6 % dans le groupe traité (RR: 0,63; IC 95 % : 0,37-1,0 %; $p = 0,097$), sans variation significative de la mortalité qui est de 9,9 % dans le groupe placebo et 8,9 % dans le groupe traité.

L'analyse en sous-groupes démontre l'homogénéité des résultats mais avec une efficacité supérieure chez les diabétiques et les insuffisants rénaux. Quant aux effets secondaires, ils sont identiques dans les deux groupes.

Ainsi, la correction par voie intraveineuse de la carence martiale améliore le statut fonctionnel, les symptômes, la qualité de vie et la performance à l'effort des patients atteints d'ICFEA et pourrait diminuer le risque d'hospitalisation pour décompensation cardiaque.

Cette étude confirmant les résultats de FAIR-HF ouvre la voie à un essai de morbi-mortalité.

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : de lents progrès

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP), qui est à l'origine de près de 50 % des hospitalisations pour décompensation cardiaque et dont l'incidence ne cesse de croître avec le vieillissement de nos populations, pose encore de nombreux problèmes nosologiques, physiopathologiques, diagnostiques et surtout thérapeutiques. En effet, l'année 2014 aura été marqué par la publication de l'étude TOPCAT (*Treatment Of Preserved Cardiac function heart failure with Aldosterone Antagonist Trial*) qui est le 4^e essai négatif des médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone dans l'ICFEP [3]. Néanmoins, les progrès concernant la physiopathologie de ce syndrome complexe se poursuivent grâce notamment au registre KAREN (étude KArolinska RENnes) [4].

1. Progrès nosologiques

Les critères d'inclusion du registre KAREN, basés en partie sur l'utilisation des taux des peptides natriurétiques qui ne devaient pas être bas (BNP > 100 ng/L ou NT-proBNP > 300 ng/L), et l'analyse en sous-groupes de l'essai TOPCAT où un bénéfice de la spironolactone n'était retrouvé que dans le sous-groupe de patients inclus en tenant compte des valeurs des peptides natriurétiques (BNP ≥ 100 pg/mL ou NT-proBNP ≥ 360 pg/mL), démontrent que ce critère doit être ajouté aux quatre conditions édictées par les dernières recommandations de l'ESC en 2012.

Ainsi, dans l'avenir, en sus de l'existence de symptômes et de signes

cliniques typiques d'insuffisance cardiaque, d'une fraction d'éjection $\geq 50\%$ et d'un ventricule gauche non dilaté, de l'existence d'une hypertrophie ventriculaire gauche et/ou d'une dilatation de l'oreillette gauche ($> 34 \text{ mL/m}^2$) et/ou de la présence de signes échographiques de dysfonction diastolique (onde $e' < 9 \text{ cm/s}$ et/ou $E/e' > 15$), il faudra exiger pour porter le diagnostic d'ICFEP des taux de peptides natriurétiques de type B $\geq 100 \text{ pg/mL}$ pour le BNP ou 300 pg/mL pour le NT-proBNP. Cela permettra d'éliminer des futures études les patients hospitalisés pour dyspnée aiguë qui ont une fraction d'éjection conservée mais dont la dyspnée est d'origine bronchopulmonaire ainsi que les patients présentant une hypertrophie ventriculaire gauche mais qui ne sont pas insuffisants cardiaques.

2. Progrès physiopathologiques

Le registre KAREN, conduit en partie à Rennes dont l'équipe est à l'origine du développement de la stimulation multisite au cours de l'ICFEA, a inclus 539 patients atteints d'ICFEP et a révélé qu'un asynchronisme électrique – soit auriculoventriculaire, soit interventriculaire – ne jouait pas un rôle déterminant dans la physiopathologie de cette pathologie. En effet, un espace PR $> 200 \text{ ms}$ n'est retrouvé que chez 11 % des patients et un bloc de branche gauche uniquement chez 3,5 % [4]. En revanche, une altération de la composante longitudinale de la fonction systolique ventriculaire gauche est fréquemment associée à l'ICFEP, un *strain* longitudinal global du ventricule gauche $< -16\%$ étaient retrouvés chez 67 % des patients.

Quant aux critères échocardiographiques exigés par l'ESC, ils sont retrouvés chez 39 % pour l'hypertrophie ventriculaire gauche, 85 % pour une onde $e' < 11 \text{ cm/s}$ et 28 % pour un rapport $E/e' > 15$, alors que ces données échocardiographiques étaient

enregistrées 4 à 8 semaines après une hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë. De plus, une altération de la composante longitudinale de la fonction systolique ventriculaire droite, marquée par un TAPS ou un *strain* longitudinal global du ventricule droit altérés, n'est pas rare chez les patients présentant une ICFEP. L'étude de la valeur pronostique des modifications structurales et fonctionnelles échocardiographiques au cours de l'étude TOPCAT [5] démontre la valeur de 3 paramètres : l'épaisseur pariétale et la masse ventriculaire gauche ainsi que le rapport E/e' , l'association d'une masse augmentée et d'une diminution du rapport E/e' ayant un important impact pronostique, ce qui pourrait permettre pour les futurs études une sélection plus précise des patients à haut risque.

L'importance de la cardiopathie amyloïde dans la genèse de l'ICFEP a été démontrée par une étude autopsique de 103 patients porteurs en *pre-mortem* de ce syndrome et ne présentant pas de signes cliniques d'amylose comparés à 131 sujets contrôlés [6]. La présence d'importants dépôts d'amylose à la transthyrétine dans le tissu interstitiel myocardique a ainsi été retrouvée chez 5 % des patients atteints d'ICFEP (80 % d'hommes), alors que des dépôts interstitiels plus modérés ou siégeant dans les parois vasculaires coronariennes ont été mis en évidence chez 12 % des sujets présentant une ICFEP, fréquence beaucoup plus élevée que celle rapportée dans le groupe témoin (RR : 3,8 ; IC 95 % : 1,5-11,3 ; $p = 0,03$). Cette présence de dépôts amyloïdes, associés à l'âge lors du décès et au sexe masculin, justement appelé autrefois amylose sénile, correspond aux dépôts de molécules de transthyrétine non mutée, dite sauvage. Les moyens actuels de diagnostic de ces dépôts, résonance magnéto-nucléaire et scintigraphie aux diphosphonates qui fixe préférentiellement ce type d'amylose, devraient permettre d'en apprécier la

réelle fréquence au cours de l'ICFEP, des traitements spécifiques étant en cours d'investigation (Tafamidis).

3. Progrès thérapeutiques

Une analyse approfondie de l'étude TOPCAT laisse entrevoir un bénéfice possible de la spironolactone dans l'ICFEP, bien qu'aucune conclusion ne soit possible en l'absence de bénéfice démontré sur le critère primaire (décès cardiovasculaires, arrêt cardiaque ressuscité, hospitalisation pour insuffisance cardiaque). En effet, une analyse *post hoc* démontre l'impact majeur sur les résultats de la région d'inclusion, aucun bénéfice n'étant retrouvé pour les 1 678 patients inclus en Russie ou en Géorgie, chez qui le nombre d'événements du critère primaire était extraordinairement bas (9,3 % sous spironolactone vs 8,4 % dans le groupe placebo après 3,3 ans de suivi), alors qu'une diminution du critère primaire était retrouvée chez les 1 767 patients inclus sur le continent américain où les taux d'événements étaient plus proches de ceux retrouvés dans les registres consacrés à l'ICFEP (27,3 % sous spironolactone et 31,8 % sous placebo). Peu de patients en Russie et en Géorgie ayant été inclus en tenant compte des valeurs des peptides natriurétiques, il est possible qu'au cours de l'hospitalisation l'épisode dyspnéique aigu n'était pas secondaire à une ICFEP.

De plus, le critère secondaire (hospitalisation pour insuffisance cardiaque) est significativement diminué pour l'ensemble des patients inclus dans l'étude et retrouvé chez 12 % des patients sous spironolactone et 14,2 % des sujets sous placebo, soit une réduction de 17 % (RR : 0,83 ; IC 95 % : 0,69-0,99 ; $p = 0,04$). Ainsi, associés aux diurétiques de l'anse nécessaires au contrôle de la congestion, les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes sont probablement utiles dans l'ICFEP et participe-

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

ront au contrôle tensionnel des 78 % hypertendus, à côté des inhibiteurs du système rénine-angiotensine, à condition que la fonction rénale l'autorise ($\text{DFG} \geq 30 \text{ mL/min}$) et sous surveillance stricte de la kaliémie, comme au cours du traitement de l'ICFEA, une augmentation significative des hyperkaliémies ayant été reportée dans TOPCAT.

Ainsi, grâce à l'utilisation d'un cadre nosologique précis incluant dans le diagnostic les peptides natriurétiques, d'une meilleure compréhension des processus physiopathologiques en cours, aboutissant à un démemberement étiologique de ce syndrome complexe en séparant notamment les cardiopathies hypertensives et les cardiomyopathies restrictives amyloïdes, on devrait dans les années à venir aboutir à un traitement plus efficace de l'ICFEP où

les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes auront probablement leur place. Les essais en cours, PARAGON avec le LCZ696 – une molécule hybride inhibant à la fois la néprilysine et antagonisant les récepteurs AT1 de l'angiotensine 2 –, et SOCRATES avec le vericiguat – un stimulateur de la guanylate cyclase qui augmente la biodisponibilité du NO – nous éclaireront sur la pertinence de ces nouvelles voies thérapeutiques.

Bibliographie

1. McMURRAY JJV, PACKER M, AKSHAY S *et al.* Angiotensin-Nephrilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*, 2014;10:1056/NEJMoa1409077.
2. PONIKOWSKI P, VAN VELDHIJSEN DJ, COMIN-COLET J *et al.* Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*, 2014;10:1093/eurheartj/ehu385.
3. PITT B, PFEFFER MA, ASSMANN SF *et al.* Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2014;370:1383-1392.
4. DONAL E, LUND LH, OGER E *et al.* Baseline characteristics of patients with heart failure and preserved ejection fraction included in the Karolinska Rennes (KaRen) study. *Arch Cardiovasc Disease*, 2014;107:112-121.
5. SHAH AM, SHAH SJ, ANAND IS *et al.* Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from echocardiographic study of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial. *Circ Heart Fail*, 2014;7:104-115.
6. MOHAMMED SF, MIRZOYEV SA, EDWARDS WD *et al.* Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 2:113-122.

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

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Rythmologie et stimulation : quoi de neuf ?



→ **A. LEENHARDT**
Service de Cardiologie,
Hôpital Bichat, PARIS.
Centre de Référence Maladies
Cardiaques Héréditaires.

Je vous propose un tour d'horizon de publications importantes de l'année 2013-2014 en rythmologie et stimulation cardiaque, qui a vocation à être aussi pratique que possible. Il s'agit d'une sélection très incomplète de travaux, extraits de la très riche littérature rythmologique.

Fibrillation atriale

1. Cardioversion de la FA sous AOD versus AVK

Depuis la mise à jour des recommandations européennes sur la prise en charge de la fibrillation atriale (FA) en 2012, de nombreuses questions se posent sur les nouveaux anticoagulants qu'on appelle maintenant les anticoagulants oraux directs (AOD).

Certaines réponses sont fournies par des études *post hoc* des grands essais publiés sur la non infériorité de ces molécules par rapport à la coumadine. Le principe même de ces études est toujours critiquable. On attendait avec intérêt les résultats d'une étude prospective dans la cardioversion de la FA comparant un AOD et un anti-vitamine K (AVK). C'est chose faite avec la publication très récente de X-Vert [1]. 1504 patients ont été randomisés selon un rapport 2/1 soit sous rivaroxaban (20 mg/j ou 15 mg/j si la clairance de la créatinine était comprise entre 30 et 49 mL/min), soit sous une posologie ajustée d'AVK. La cardioversion était possible après un traitement anticoagulant de courte durée (1 à 5 jours) ou après une période plus longue de 3 à 8 semaines. Le critère d'évaluation primaire était un critère composite associant la survenue d'un AVC, d'un AIT, d'une embolie périphérique, d'un infarctus du myocarde ou d'un décès cardiovasculaire.

Un de ces événements est survenu chez 5 des 978 patients sous rivaroxaban (0,51 %) et chez 5 des 492 patients (1,02 %) du groupe AVK [RR: 0,50; IC 95 % : 0,15-1,73]. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes selon que la cardioversion a été précoce ou retardée. La cardioversion a été réalisée dans des délais significativement plus courts dans le groupe rivaroxaban par rapport au groupe AVK en raison des difficultés d'équilibration du traitement sous AVK. Des hémorragies importantes sont survenues chez 6 patients du groupe rivaroxaban (0,6 %) et 4 du groupe AVK (0,8 %) (RR: 0,76; IC 95 % : 0,21-2,67). La conclusion

de cette étude – dont les auteurs reconnaissent qu'elle n'a pas été réalisée avec le nombre de patients nécessaires pour pouvoir faire une comparaison statistiquement valide de ces deux modalités thérapeutiques – est que le rivaroxaban est une alternative efficace et fiable comparé aux AVK et qu'il permet de réaliser une cardioversion plus rapide. La question de la réalisation d'une échographie transœsophagienne chez les patients sous AOD avant une cardioversion retardée n'est pas abordée dans ce travail où l'indication de cette exploration était laissée à l'appréciation des investigateurs.

2. Techniques d'avenir dans la prise en charge de la fibrillation atriale

• Occlusion de l'auricule gauche

L'étude PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation) a montré que l'occlusion de l'auricule gauche par un dispositif implantable est non inférieure au traitement anticoagulant (AVK) en termes de prévention d'AVC chez des patients porteurs d'une FA non valvulaire. Néanmoins, des problèmes liés à la procédure elle-même et des faiblesses méthodologiques de l'étude ont été mis en évidence, raison pour laquelle l'étude PREVAIL a été mise en place, afin de vérifier l'efficacité et la sécurité de l'occlusion de l'auricule gauche (par le dispositif Watchman) par rapport au traitement AVK [2]. Les patients, randomisés de manière prospective entre intervention (n = 269) et traitement AVK (n = 138), devaient avoir une FA non

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

valvulaire et un score CHADS₂ ≥ 2 ou 1 avec un autre facteur de risque. Après un suivi moyen de 18 mois, le critère principal d'efficacité associant AVC, embolie systémique et mortalité cardiovasculaire ou inexpliquée n'atteint pas le seuil de non infériorité. Ce seuil est, en revanche, atteint avec le critère associant AVC et embolies systémiques survenant plus de 7 jours après la randomisation. L'explication est probablement multifactorielle, mais un point important est la très faible incidence d'événements thromboemboliques dans le groupe warfarine 0,71 % patients/année (1 seul AVC dans le groupe warfarine), ce qui est bien inférieur aux taux observés dans toutes les études contemporaines avec les nouveaux anticoagulants.

Les auteurs font remarquer une bonne sécurité dans le bras Watchman, avec un taux faible d'événements indésirables précoces (2 %) significativement plus bas comparativement à l'étude PROTECT AF. Cela reste vrai même si la définition des événements indésirables est élargie (4,2 % vs 8,7 % ; $p = 0,004$; PREVAIL vs PROTECT AF respectivement) et cela concerne en particulier les épanchements péricardiques nécessitant une réparation chirurgicale ou un drainage. Les auteurs concluent que l'occlusion de l'auricule gauche est une alternative raisonnable au traitement par la warfarine pour la prévention des AVC chez les patients porteurs d'une FA non valvulaire qui n'ont pas une contre-indication absolue à un traitement de courte durée par la warfarine.

Ces résultats encourageants méritent néanmoins d'être confirmés sur un suivi prolongé car, même si le nombre d'accidents ischémiques est faible rendant les comparaisons statistiques illusoire, on note tout de même 5 AVC dans le groupe Watchman vs 1 seul dans le groupe warfarine. Le taux d'événements à long terme devra donc être scruté avec précision.

• Ablation

De nombreuses innovations sont proposées dans le domaine de l'ablation de la fibrillation atriale de manière à augmenter le succès à long terme et à simplifier les procédures. Des essais d'ablation guidée par laser sont en cours de réalisation. La cryoablation par ballon a été testée dans l'essai STOP-AF, en comparaison avec le traitement antiarythmique [3].

Cette étude montre, sur une série de 245 patients, l'absence de récurrence de FA chez 69,9 % des patients ayant eu une cryoablation vs 7,3 % seulement de patients en rythme sinusal à 1 an sous antiarythmique. Il faut souligner le grand nombre de patients du groupe antiarythmique qui sont passés dans le groupe ablation et le fait que l'amiodarone ne faisait pas partie des antiarythmiques acceptés dans cette étude. Enfin, 29 patients ont eu une atteinte du phrénique en post-ablation dont 25 ont finalement récupéré.

Une autre étude multicentrique "*Fire and Ice*" est en cours dans ce domaine, en comparaison avec l'ablation par radiofréquence. Par ailleurs, de nouveaux cathéters sont étudiés pour la radiofréquence (cathéter spiralé multi-électrodes dans l'essai reMARQable).

De nouveaux outils de cartographie ont montré que les rotors stables semblent avoir une importance majeure dans la perpétuation de la FA. Les travaux précurseurs de Narayan avec l'étude CONFIRM ont suscité beaucoup d'intérêt [4]. Ils montrent l'efficacité de la modulation des rotors dans l'ablation de la FA. D'autres études seront nécessaires pour établir définitivement que cette nouvelle cible améliore les résultats de l'ablation. Des nouveaux systèmes de cartographie invasive ou non invasive devraient permettre de mieux définir encore ces nouvelles cibles d'ablation.

D'autres nouveautés technologiques ont pour but de réduire l'irradiation des médecins et des patients (navigation magnétique, navigation par robot, navigation guidée par IRM...) ou d'améliorer le contact et la stabilité du cathéter grâce à des outils capables de mesurer la force d'application du cathéter sur la paroi atriale. Toutes ces innovations, qui devront être évaluées, montrent l'importance et l'accélération de la recherche dans le domaine de l'ablation des arythmies cardiaques.

3. Arythmies atriales infracliniques

La détection d'une FA infraclinique est fréquente par des prothèses implantées. Elle nécessite la validation des signaux enregistrés. Elle est corrélée à une augmentation du risque thromboembolique. Néanmoins, elle pourrait bien ne pas être la cause exclusive de ces accidents et constituer surtout un marqueur de risque, au même titre que d'autres comorbidités, comme celles incluses dans le score CHA₂DS₂-VASc. D'autres facteurs tels une myopathie atriale ou une dysfonction endothéliale ont ainsi été proposés comme élément pathogénique.

Ces conclusions sont en partie tirées d'une étude de la relation temporelle entre les épisodes de FA asymptomatiques (SCAF) et les accidents thromboemboliques dans l'essai ASSERT (*Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial*) [5].

Cet essai a inclus 2 580 patients porteurs de *pacemaker* ou défibrillateurs, âgés d'au moins 65 ans, hypertendus mais sans FA connue. La relation temporelle entre une FA asymptomatique de plus de 6 minutes, enregistrée dans les mémoires de la prothèse et un accident thromboembolique a été étudiée. Parmi 51 patients qui ont eu un accident thromboembolique pendant le suivi, un

SCAF a été documenté chez 26 (51 %) d'entre eux. Chez 18 patients (35 %), le SCAF a été détecté avant l'accident thromboembolique, mais il n'a eu lieu dans les 30 jours qui ont précédé cet accident que chez 4 patients (8 %). Chez les 14 patients ayant eu un SCAF détecté plus de 30 jours avant l'accident thromboembolique, l'épisode le plus rapproché est survenu à un intervalle médian de 339 jours (211-619 ; 25^e-75^e percentile). Chez 8 patients (16 %), le SCAF n'a été détecté qu'après l'accident thromboembolique malgré un *monitoring* continu d'une durée médiane de 228 jours (202-719 j ; 25^e-75^e percentile). La conclusion de cette analyse est une confirmation de la relation entre SCAF et accident thromboembolique mais avec très peu d'événements détectés dans le temps, avant la survenue de l'accident thromboembolique.

Ainsi, le risque d'AVC augmente, au moins pour certains patients, avec la présence et la durée de la FA. Il faudra évaluer la durée de FA ou de charge en FA à partir de laquelle un traitement anticoagulant pourrait avoir une balance bénéfique/risque positive. Cette durée de FA n'est pas actuellement bien établie par les études publiées. Des travaux sont actuellement en cours pour tenter d'établir des recommandations solides de ce point de vue.

Resynchronisation cardiaque

L'étude LESSER-EARTH [6] sur les effets de la resynchronisation cardiaque chez les patients insuffisants cardiaques (FEVG $\leq$ 35 %), ayant des QRS fins (durée de QRS $<$ 120 ms), a été arrêtée prématurément pour "futilité", c'est-à-dire absence de différences sur le critère majeur (tolérance à l'exercice) et même un impact négatif possible de la resynchronisation avec davantage d'effets secondaires. Les auteurs

concluent non seulement à l'absence de bénéfice de la stimulation biventriculaire chez les patients insuffisants cardiaques à QRS fins, mais également à l'effet potentiellement délétère de la resynchronisation.

Ces résultats vont dans le même sens que l'étude EchoCRT [7], étude randomisée dont le but était de déterminer si la resynchronisation ventriculaire améliorerait le pronostic (mortalité ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë) de patients insuffisants cardiaques (FEVG $\leq$ 35 %, stade NYHA $\geq$ 3) ayant des QRS non élargis (QRS $<$ 130 ms) mais surtout des critères échographiques d'asynchronisme ventriculaire. Cette étude a été interrompue pour futilité après 19 mois.

Elle montre l'absence de différence entre les groupes CRT et non CRT sur le critère principal composite (mortalité ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë), mais une augmentation de la mortalité globale dans le groupe CRT (11,1 % vs 6,4 % ; $p = 0,02$) et des effets indésirables graves en rapport avec la resynchronisation, plus fréquents dans le groupe CRT (13,6 % vs 7,2 % ; $p = 0,003$). Cela montre que, malgré le développement des outils échographiques d'évaluation de l'asynchronisme ventriculaire, la largeur des QRS reste le meilleur critère prédictif de succès de la resynchronisation.

Canalopathies

Un consensus d'experts des sociétés de rythmologie américaine, européenne et asiatique, sur le diagnostic et la prise en charge des canalopathies a été publié en 2013 [8]. Il fait le point sur les avancées dans ce domaine, qui sont importantes. Les critères diagnostiques du syndrome du QT long et du syndrome de Brugada sont mieux précisés. L'intérêt du flécaïnide est officialisé dans les tachycardies ventriculaires catécholergiques.

L'intérêt de l'hydroquinidine est précisé dans le syndrome de Brugada et dans le syndrome de QT court. La place du défibrillateur implantable est précisée dans chacun de ces syndromes, compte tenu des expériences publiées sur les nombreuses complications (thérapies inappropriées, problèmes de sondes ou de boîtiers, infections...). Enfin, la stellectomie gauche est positionnée comme une thérapeutique alternative à proposer dans le QT long ou les TV catécholergiques, chez les patients non répondeurs au traitement médical conventionnel.

Syndrome de Brugada

Les résultats à long terme d'une étude multicentrique française sur le syndrome de Brugada apportent des informations nouvelles sur le devenir des sujets asymptomatiques, [9]. En effet, ce travail montre que les sujets asymptomatiques ont un taux d'événements non négligeable puisqu'il atteint 1 % par an.

Ce résultat est très troublant car il remet en cause le pronostic considéré comme plutôt bénin des sujets asymptomatiques, et il pose de manière toujours plus aiguë celui de leur évaluation pronostique. En même temps, il confirme une donnée déjà connue sur la prévalence importante (36 %) des complications liées au défibrillateur automatique. Le principal problème vient des défaillances des sondes intracardiaques (29 % à 10 ans), associé au risque de choc inapproprié (37 % à 10 ans) et au risque inhérent aux extractions de sonde. Des précautions telle que la recherche d'une bonne détection de l'onde R à l'implantation (amplitude R $>$ 5 mV), la programmation d'intervalles de détection longs, une zone de fibrillation ventriculaire élevée ($>$ 210-220/min), et un suivi du défibrillateur par télésurveillance réduiraient les risques de thérapie inappropriée.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Cardiomyopathie hypertrophique

La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est une cause majeure de mort subite chez des patients jeunes et est responsable d'insuffisances cardiaque et d'accidents vasculaires chez les adultes à tous âges. La question du pronostic des patients plus âgés se pose régulièrement. B. Maron *et al.* ont publié en 2013 une importante série de 428 patients porteurs de CMH, âgés de 60 ans et plus [10].

Lors du suivi, 279 patients (65 %) ont survécu jusqu'à 73 ± 7 ans, et 149 (35 %) sont décédés à un âge moyen de 80 ± 8 ans. Seuls 16 patients (3,7 %) sont décédés d'une complication liée à la CMH (0,64 %/an): AVC embolique (n = 6), insuffisance cardiaque ou transplantation (n = 3), complications postopératoires (n = 2) et morts subites rythmiques dont 2 décès (n = 5; 0,2 %/an).

Ces données suggèrent que les patients porteurs d'une CMH, qui ont survécu jusqu'à 60 ans, sont à faible risque de morbidité et mortalité directement liées à la CMH, même en présence des facteurs de risque conventionnels. Ces données ne sont donc pas en faveur de la prise en charge agressive de ces patients, notamment de l'implantation prophylactique d'un défibrillateur automatique à un âge avancé.

Au contraire, d'autres comorbidités cardiaques et non cardiaques jouent un rôle bien plus important en termes de morbi-mortalité chez ces patients. Ainsi, l'âge du patient doit faire partie intégrante de l'appréciation du risque pronostique dans la CMH, élément qui ne ressortait pas des facteurs de risque conventionnels. C'est un des points importants, pris en compte dans les recommandations européennes sur la CMH, très récemment publiées [11].

Défibrillateur

Des données sur une série prospective non randomisée multicentrique de 320 patients implantés d'un défibrillateur automatique sous-cutané [12], suivis en moyenne 11 mois, montrent que cet appareil est efficace et apporte la sécurité vis-à-vis d'arythmies ventriculaires graves, au prix d'un taux assez faible de complications.

C'est donc une alternative tout à fait acceptable au système endocavitaire pour les patients qui ne nécessitent pas une stimulation cardiaque pour une bradycardie ou de l'insuffisance cardiaque ou pour stopper une tachycardie ventriculaire. On attend toutefois des améliorations en terme de taille du boîtier et des possibilités de mémorisation des épisodes arythmiques qui n'ont pas nécessité de choc électrique.

Ces appareils ne possèdent pas non plus de possibilités de télésurveillance. Or cette technique se développe beaucoup et l'étude ECOST, réalisée en France, a montré sa faisabilité et sa fiabilité [13]. Elle permet aussi de montrer une diminution des coûts de santé par rapport au suivi traditionnel [14].

Bibliographie

1. CAPPATO R, EZEKOWITZ MD, KLEIN AL *et al.* Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2014 sept 2.
2. HOLMES DR, KAR S, PRICE MJ *et al.* Prospective randomized evaluation of the Watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy : the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:1-12.
3. PACKER DL, KOWAL RC, WHEELAN KR *et al.* Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:1713-1723.
4. NARAYAN SM, KRUMMEN DE, CLOPTON P *et al.* Direct or coincidental elimination of stable rotors or focal sources may explain successful atrial fibrillation ablation: on-treatment analysis of the CONFIRM trial (conventional ablation for AF with or without focal impulse and rotor modulation). *J Am Coll Cardiol*, 2013;62:138-147.
5. BRAMBATTI M, CONNOLLY SJ, GOLD MR *et al.* Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*, 2014;129:2094-2099.
6. THIBAUT B, HAREL F, DUCHARME A *et al.* Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and a QRS complex <120 milliseconds: the evaluation of resynchronization therapy for heart failure (LESSER-EARTH) trial. *Circulation*, 2013;127:873-881.
7. RUSCHITZKA F, ABRAHAM WT, SINGH JP *et al.* Cardiac Resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*, 2013;369:1395-1405.
8. PRIORI SG, WILDE AA, HORIE M *et al.* Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace*, 2013;15:1389-1406.
9. SACHER F, PROBST V, MAURY P *et al.* Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada Syndrome: A multicenter study—part 2. *Circulation*, 2013; 128:1739-1747.
10. MARON BJ, ROWIN EJ, CASEY SA *et al.* Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy ≥ 60 years of age. *Circulation*, 2013;127:585-593.
11. ELLIOTT PM, ANASTASAKIS A, BORGER MA *et al.* 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy : the Task Force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2014;35:2733-2779.
12. WEISS R, KNIGHT BP, GOLD MR *et al.* Safety and efficacy of a totally subcutaneous implantable-cardioverter defibrillator. *Circulation*, 2013;128:944-953.
13. GUÉDON-MOREAU L, LACROIX D, SADOUL N *et al.* A randomized study of remote follow-up of implantable cardioverter defibrillators: safety and efficacy report of the ECOST trial. *Eur Heart J*, 2013;34:605-614.
14. GUÉDON-MOREAU L, LACROIX D, SADOUL N *et al.* Costs of remote monitoring vs. ambulatory follow-ups of implanted cardioverter defibrillators in the randomized ECOST study. *Europace*, 2014;16:1181-1188.

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



SYNDICAT NATIONAL DES SPÉCIALISTES DES MALADIES DU CŒUR ET DES VAISSEAUX

Communiqué de presse

Le **Syndicat National des Spécialistes des Maladies du Cœur et des Vaisseaux** **déplore** l'aveuglement et la surdité de la ministre de la Santé qui s'entête à vouloir imposer des réformes qui sonnent la mise à mort de l'exercice libéral de la médecine par sa mise sous tutelle administrative.

Le **Syndicat National des Spécialistes des Maladies du Cœur et des Vaisseaux** **condamne** l'hospitalo-centrisme outrancier du projet et la volonté d'anéantissement de la médecine spécialisée ambulatoire.

Le **Syndicat National des Spécialistes des Maladies du Cœur et des Vaisseaux** **se réjouit** de constater que les syndicats représentatifs de la profession se rejoignent, solidaires dans la défense de la médecine libérale, autour d'actions de protestation concertées.

Le **Syndicat National des Spécialistes des Maladies du Cœur et des Vaisseaux** **affirme** son opposition totale à la généralisation d'un tiers payant obligatoire, mesure démagogique et inconséquente, qui transformerait fondamentalement la relation patient-médecin au détriment de la qualité de celle-ci, sans aucun intérêt réel sur la prise en charge des malades.

Le **Syndicat National des Spécialistes des Maladies du Cœur et des Vaisseaux** **rappelle** que *le médecin n'est pas un professionnel de santé comme les autres*. Il est le seul à même d'évaluer dans toutes les circonstances la prise en charge d'une personne qui lui confie sa santé. Nous réaffirmons que, si la délégation de tâches protocolisées est une pratique utile, la notion de transfert de compétences n'a aucun sens et ne peut qu'entraîner, à terme, une dégradation de la prise en charge de la population.

Le **Syndicat National des Spécialistes des Maladies du Cœur et des Vaisseaux** **exhorte** l'ensemble des structures syndicales de médecins à rejeter cette loi de santé et à poursuivre le combat jusqu'à l'obtention d'un texte respectant et prenant en compte le médecin libéral.

Le **Syndicat National des Spécialistes des Maladies du Cœur et des Vaisseaux** **engage** tous les cardiologues à suivre les mots d'ordre d'actions et à prendre leur part dans les manifestations qui vont se succéder dans les semaines et mois à venir.

Seul, l'ensemble du corps médical uni, peut espérer arriver à préserver l'entreprise médicale libérale aujourd'hui en danger de mort.

Paris, le 28 octobre 2014

Contacts :

Docteur Éric Perchicot : 06 11 50 78 78

SNSMCV – 13, rue Niépce – 75014 Paris – Tél. 01 45 43 70 76



Medtronic

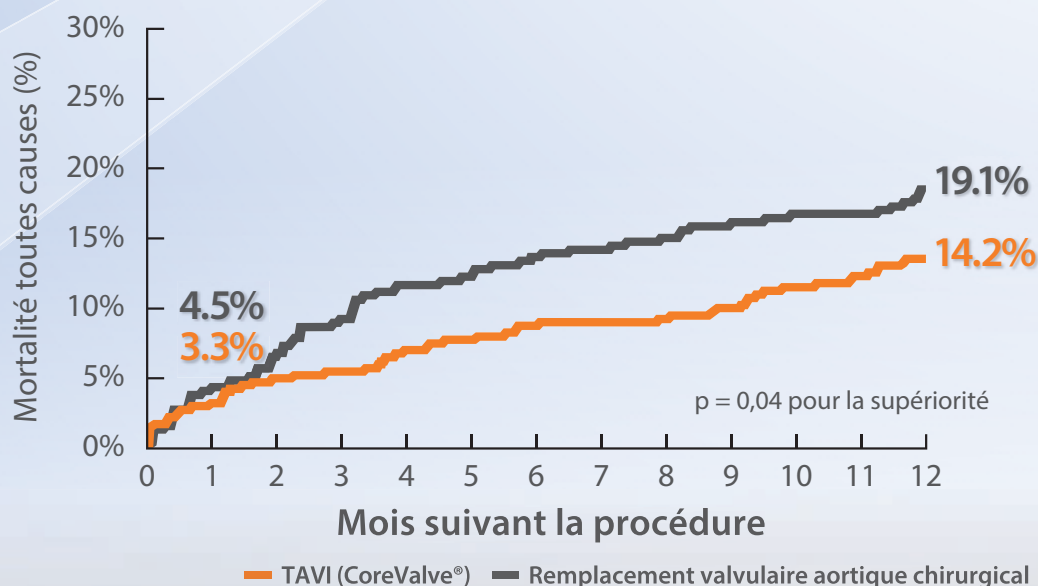
CoreValve®

IMPLANTATION D'UNE VALVE AORTIQUE PERCUTANÉE (TAVI)



Supériorité du TAVI avec CoreValve® par rapport à la chirurgie chez les patients à haut risque

Étude américaine Pivot, bras à haut risque



Ces résultats ont été obtenus dans le cadre de l'étude Pivot américaine, randomisée, contrôlée et multicentrique, réalisée auprès de 45 centres et incluant 795 patients. L'objectif de cette étude était de comparer le TAVI avec CoreValve® à la chirurgie conventionnelle chez les patients à haut risque présentant une sténose aortique sévère sur des critères de sécurité et d'efficacité. À 1 an, le taux de mortalité était significativement réduit pour le groupe TAVI avec CoreValve® par rapport à celui du groupe chirurgical ($p < 0,001$ pour le test de non-infériorité et $p = 0,04$ pour le test de supériorité). Cette étude a été réalisée avec le système Medtronic CoreValve® pour le groupe TAVI.

Adams DH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. N Engl J Med, 2014 ; 370(19) : 1790 - 1798

www.medtronic.fr

Medtronic France S.A.S.
27, Quai Alphonse Le Gallo
92513 Boulogne-Billancourt Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 38 17 00
Fax : +33 (0)1 55 38 18 00

CoreValve® est un dispositif médical implantable de classe III, fabriqué par Medtronic CoreValve®, LLC - CE n°0050. La valve aortique percutanée CoreValve® est destinée au traitement des patients présentant une sténose symptomatique de la valve aortique native, et pour lesquels le remplacement de la valve ne peut être envisagé par voie chirurgicale conventionnelle. Le système CoreValve® AOA® est inscrit sur la LPPR (3235301). Le système CoreValve® est inscrit sur la LPPR (3269300). Lire attentivement la notice avant toute utilisation.

UC2014SH1718FF © Medtronic 2014. Tous droits réservés.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Valvulopathies : quoi de neuf ?



→ **H. ELTCHANINOFF,
E. DURAND, A. CRIBIER**
Service de Cardiologie,
Hôpital Charles-Nicolle,
Université de Rouen (INSERM 1096),
ROUEN.

L'implantation d'une valve aortique percutanée (TAVI) le 16 avril 2002 au CHU de Rouen par Alain Cribier a ouvert une nouvelle ère dans la prise en charge des valvulopathies [1]. En 2012, les recommandations européennes [2] puis en 2014, les recommandations américaines [3] ont inclus le TAVI comme une alternative thérapeutique dans des indications sélectionnées. Aux États-Unis, la *Food and Drug Administration* (FDA) a donné son accord pour la commercialisation de la valve Edwards Sapien, Sapien XT et, plus récemment, de la valve Medtronic CoreValve chez les patients inopérables ou à haut risque chirurgical.

L'extension des centres et du nombre d'implantations est extraordinaire dans

le monde, avec près de 150 000 patients traités (une croissance de 40 % par an). Parallèlement, se poursuit l'évaluation du traitement percutané de l'insuffisance mitrale avec, pour la première fois en 2014, l'implantation de prothèses en position mitrale chez l'homme.

Le traitement percutané du rétrécissement aortique

Deux valves dominent toujours le marché : la CoreValve (Medtronic, Minneapolis, MN, États-Unis) et la valve Sapien XT/Sapien 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, California, États-Unis), avec un marquage CE obtenu en 2007 et un niveau ASA 1 (amélioration du service attendu maximal et exceptionnel pour une innovation) délivré par la Haute Autorité de santé en 2007.

Le remboursement a été obtenu dans notre pays fin 2009 et, depuis 2012, 46 centres sont homologués par les autorités de santé permettant une expansion de cette technique dans le cadre d'un registre national encadré (registre France-TAVI).

1. Avancées technologiques

La valve Sapien 3 qui vient d'être commercialisée en Europe va remplacer la valve Sapien-XT en améliorant le dispositif de façon notable. Elle diffère de la précédente par la géométrie des mailles du stent et un système de délivrance perfectionné (*fig. 1*). Une colerette externe expansible permet de limiter considérablement les fuites paravalvulaires, et son calibre plus petit est maintenant compatible avec

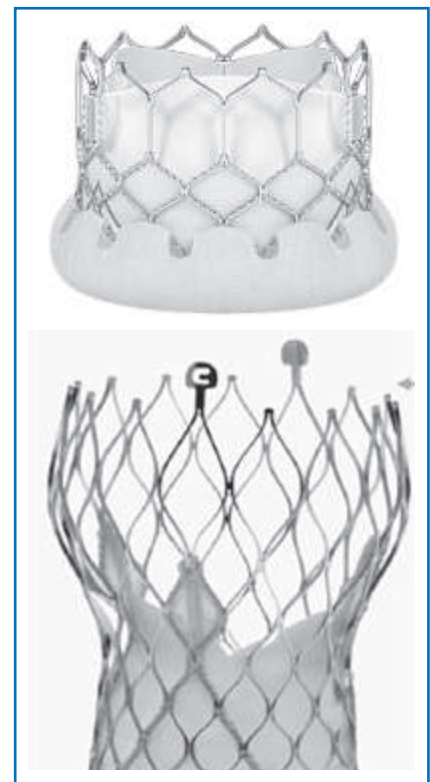


FIG. 1 : La valve Sapien 3 (en haut) et la valve CoreValve Evolut, Medtronic (en bas).

des introducteurs de calibre réduit à 14 à 16 F, ce qui devrait diminuer encore l'incidence des complications vasculaires.

En ce qui concerne la valve Medtronic CoreValve, un nouveau modèle (CoreValve Evolut R Recapturable System), peut être repositionné et recapturé. Ce modèle améliore la précision des implantations et la conformabilité de la prothèse à l'anneau aortique, ce qui devrait réduire les fuites paravalvulaires et l'incidence des blocs auriculo-ventriculaires complets [4].

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Cette valve est également compatible avec des introducteurs de 14 F.

2. Résultats des grandes études

L'ensemble de nos connaissances du TAVI repose sur l'expérience acquise depuis une dizaine d'années avec ces deux modèles de valves. La fréquence d'utilisation des deux prothèses est équivalente en Europe, le choix dépendant de l'expérience de l'équipe.

Les données scientifiques découlent des données de nombreux registres essentiellement européens et canadiens et de deux études randomisées, l'étude PARTNER et l'étude Medtronic CoreValve.

Les années 2010 à 2012 [5-8] ont été marquées par la publication dans le *New England Journal of Medicine*, des résultats de l'étude PARTNER, grande étude pivot de la FDA réalisée avec la valve Edwards Sapien, et comportant une randomisation des patients porteurs d'un RA serré symptomatique contre la chirurgie traditionnelle (cohorte A) chez les patients à haut risque, ou contre le traitement médical (cohorte B) si le patient était jugé inopérable. Cette étude a permis de confirmer la très grande supériorité du TAVI par rapport au traitement médical chez les patients inopérables en termes d'amélioration de la survie à 1 an et jusqu'à 3 ans (diminution de la mortalité absolue de 20 %). Chez les patients à haut risque, le TAVI est apparu comme une alternative valable au remplacement valvulaire aortique (RVA), avec une survie à 3 ans comparable à la chirurgie conventionnelle.

En 2014, l'autre étude randomisée, l'étude pivot Medtronic CoreValve US a été publiée [9].

Cette étude, menée aux États-Unis sur 647 patients à haut risque, a comparé le TAVI (n = 390) au RVA (n = 357) en

retenant comme critère principal la mortalité de toutes causes à 1 an. Pour la première fois, une réduction significative de la mortalité à 1 an après TAVI a été rapportée (14,2 % vs 19,1 % ; p = 0,04). Les patients inclus étaient à risque opératoire un peu moins élevé que dans l'étude PARTNER (cohorte A). Cette étude a conduit la FDA à accorder en 2014 la commercialisation de cette prothèse aux États-Unis pour les patients à haut risque ou inopérables.

De multiples registres post-commercialisation ont été menés en Europe (10-16) et au Canada [17], le plus important étant à ce jour le registre français FRANCE 2 [16]. Le succès des implantations dépasse maintenant 95 % avec les deux modèles de valve. Les résultats hémodynamiques sont excellents et même légèrement supérieurs aux bioprothèses chirurgicales en termes de gradient résiduel et de surface valvulaire effective.

Cela a notamment été confirmé dans l'étude PARTNER [6, 7]. Ces excellents résultats ont pour conséquence une amélioration fonctionnelle rapide et durable après TAVI, plus de 85 % des patients étant a- ou pauci-symptomatiques à 1 an contre 8 % avant TAVI.

La mortalité à 1 mois est de 5 à 10 % selon les registres dans cette population de patients à très haut risque chirurgical ou contre-indiqués pour un RVA traditionnel. La mortalité à 1 an est variable en fonction des études, des progrès technologiques et du score pronostique, les meilleurs résultats en termes de mortalité globale ou cardiovasculaire étant observés chez les patients à moindre risque [18, 19].

L'incidence des complications dépend des définitions employées (depuis 2012, définitions VARC: *Valve Academic Research Consortium*) [20]. Les complications périprocédurales sont de fréquence acceptable malgré la gravité

des situations cliniques. Parmi les méta-analyses réalisées [21, 22], celle récemment publiée de Khatri *et al.* rapporte un taux d'AVC de 2,9 % et un risque d'occlusion coronaire < 1 %. L'incidence du bloc auriculoventriculaire complet appareillé à 1 mois est < 5 % pour le modèle Edwards mais de 25 % avec la CoreValve, ce qui confirme les résultats des registres précédents. Les complications vasculaires graves, bien qu'en nette diminution avec la meilleure sélection des patients et les progrès technologiques, restent de l'ordre de 10 %. Enfin, les saignements sont plus fréquents avec la voie transapicale [23].

L'insuffisance aortique (IA) paravalvulaire modérée ou sévère, bien qu'en nette régression, demeure une préoccupation importante en raison de sa fréquence (> 20 % dans l'étude PARTNER) et de ses conséquences défavorables sur la survie à moyen terme [24]. L'origine de ces IA est multifactorielle dépendant de l'anatomie valvulaire et des calcifications, de la fiabilité des mesures de l'anneau aortique et du choix de la taille de la valve. L'espoir repose actuellement sur les nouvelles générations de prothèses dont certaines sont particulièrement axées sur la prévention de cette complication.

3. Durabilité des prothèses à long terme

Les données à long terme sont encore limitées compte tenu du caractère récent de cette technique, des modifications constantes du matériel utilisé et de la population étudiée. Les résultats de l'étude PARTNER à 5 ans (cohorte B), présentés cette année au congrès *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* à Washington, ont confirmé la stabilité du gradient résiduel et de la surface aortique, et n'ont rapporté aucune dysfonction prothétique. Dans notre série, plusieurs patients dépassent 6 ans de suivi, jusqu'à 8 ans pour l'un

d'entre eux, sans détérioration de la prothèse. Les cas de dégénérescences restent à ce jour anecdotiques.

4. Perspectives

• Nouvelles valves

Parallèlement à la recherche et aux avancées portant sur les deux modèles précédents, de nombreuses compagnies biomédicales développent de nouveaux modèles de valves implantables offrant plusieurs avantages théoriques, touchant aux techniques d'implantation, à la diminution des complications (notamment les IA paravalvulaires) et à la durabilité théorique. Ces nouvelles prothèses sont le plus souvent auto-expansibles et offriraient l'avantage d'être repositionnables. Plusieurs modèles ont déjà obtenu le marquage CE (fig. 2), et de nombreux autres sont en évaluation.

• Traitement des bioprothèses dégénérées (valve in valve)

L'implantation d'une valve percutanée pour le traitement des bioprothèses chirurgicales dégénérées en position mitrale ou aortique est faisable et efficace. Ses indications augmentent avec le vieillissement de la population et le taux croissant de bioprothèses implantées. Les résultats confirment l'amélioration clinique et hémodynamique obtenus après TAVI [25].

Une parfaite connaissance de la bioprothèse chirurgicale (modèle et diamètre interne) est indispensable pour garantir le succès de la procédure. Une application APP dédiée est à cet égard disponible et très utile.

• Extension des indications aux patients à moindre risque

Les registres récents font tous état de l'inclusion de patients à moindre risque et rapportent unanimement de

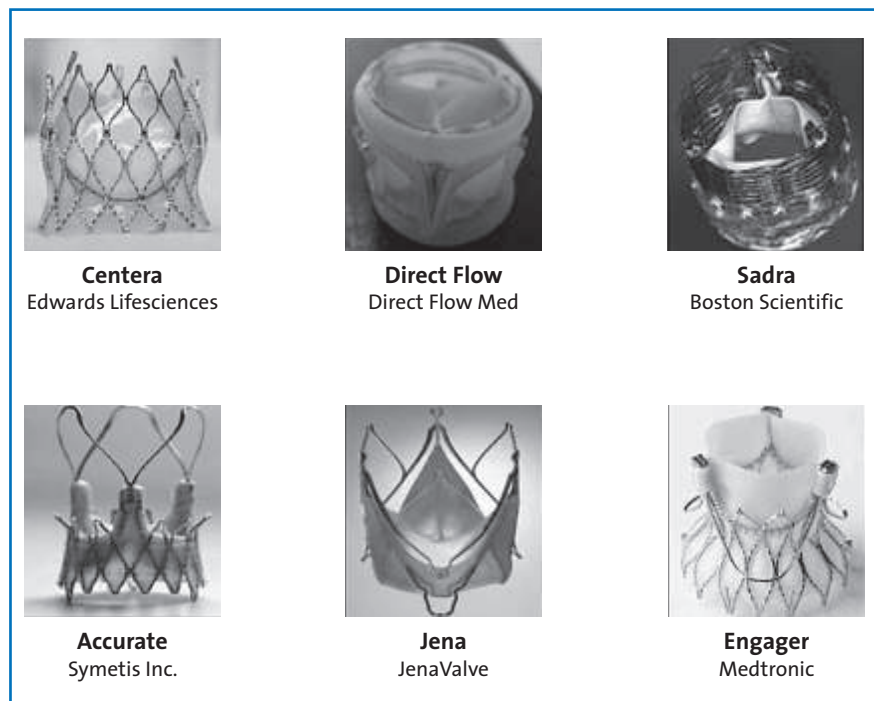


FIG. 2 : Les nouveaux modèles de valves aortiques en cours d'investigation.

meilleurs résultats en termes de survie globale et cardiovasculaire dans ces sous-groupes de patients [18, 19]. Deux larges études randomisées comparant TAVI et RVA chez des patients à risque intermédiaire sont en cours, ayant pour critère combiné principal les décès et les AVC à 2 ans : PARTNER 2 aux États-Unis avec la valve SAPIEN XT et SURTAVI en Europe avec la Medtronic CoreValve.

Les résultats de ces deux études sont très attendus et pourraient avoir d'énormes conséquences sur le futur du TAVI.

Le traitement percutané de l'insuffisance mitrale

En ce qui concerne l'insuffisance mitrale (IM), les avancées sont moins rapides et moins spectaculaires que pour le rétrécissement aortique. Les techniques proposées sont diverses

et les indications encore difficiles à cerner, tant en ce qui concerne l'IM dégénérative que fonctionnelle.

1. Remplacement valvulaire mitral

L'année 2014 a été marquée par la réalisation des premiers cas de remplacement valvulaire mitral par voie percutanée (TMVR : *Transcatheter Mitral Valve Replacement*) chez l'homme pour le traitement de insuffisance mitrale.

Plusieurs modèles de valves sont actuellement en cours de développement, les premières implantations ayant été réalisées, le plus souvent par voie transapicale, avec les quatre modèles suivants : CardiAQ (CardiAQ Valve Technologies, Irvine, CA, États-Unis); Fortis (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, États-Unis); Tiara (Neovasc Inc., British Columbia, Canada) et Lutter (Tendyne Inc., MN, États-Unis). (fig. 3) Les premiers résultats ont été rap-

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

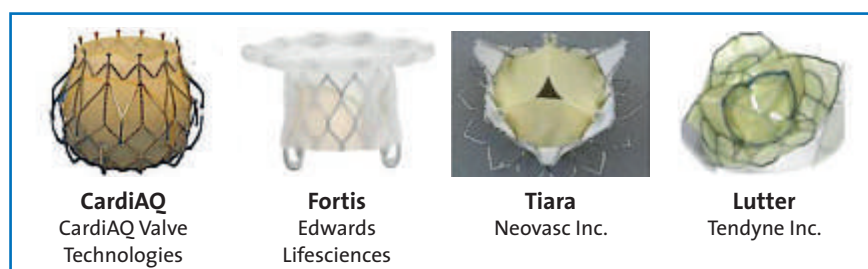


FIG. 3 : Les nouveaux modèles de valve mitrale percutanée en cours d'évaluation.

portés lors du *PCR London Valve* en septembre 2014. Les implantations (CardiaQ, n = 4 ; Fortis, n = 8 ; Tiara, n = 3) ont été réalisées dans des indications compassionnelles, sur des patients récusés pour une chirurgie conventionnelle. La valve Lutter (n = 2) a été évaluée à thorax ouvert, 2 h avant remplacement valvulaire chirurgical. Ces premières études ont permis de démontrer la faisabilité du concept. La mortalité à court terme est très élevée avec les valves Fortis et CardiaQ (de l'ordre de 50 %) compte tenu de la gravité des situations cliniques, mais aucun décès n'a été rapporté à 30 jours avec la valve Tiara.

En ce qui concerne la réparation de la valve mitrale par voie percutanée, les principales données portent toujours sur le système MitraClip. Ce système a été approuvé par la FDA en 2013 dans des indications limitées aux patients présentant une IM dégénérative à très haut risque chirurgical. Les études sur l'IM fonctionnelle sont en cours, avec notamment une étude française randomisée contre le traitement médical dans cette indication. Les données du registre multicentrique européen ont été récemment publiées. Elles portent sur 628 patients très symptomatiques (85,5 % $\geq$ classe III de la NYHA), à haut risque opératoire (EuroSCORE logistique de $20,4 \pm 16,7$ %) inclus dans 25 centres de 8 pays [26]. L'IM était fonctionnelle dans 72 % des cas. Le succès de la procédure a atteint 95,4 % avec utilisation d'un seul clip dans

61,4 % des cas. La mortalité hospitalière était de 2,9 % et de 15,3 % à 1 an, sans différence significative entre les IM fonctionnelles et dégénératives. À 1 an, il persistait une réduction significative de l'importance de l'IM, et 58,6 % des patients ne présentaient pas de fuite ou une fuite de grade I. Un tiers des patients avait une fuite de grade II et seulement 6 % une fuite de grade III ou IV. Ces résultats sont donc encourageants.

D'autres techniques sont en cours de développement avec notamment l'implantation de néo-cordages par voie transapicale ou transeptale rétrograde (NeoChord, MitraFlex) et le remodelage ventriculaire gauche (VG) par réduction des dimensions antéro-postérieures du VG (Babic, Mardil-BACE, iCoapsys). Ces techniques ne sont encore qu'au stade de développement.

Conclusion

Les progrès de ces dernières années ont été considérables dans le domaine du traitement des valvulopathies par cardiologie interventionnelle, avec en particulier une explosion du TAVI dans le monde. Le remplacement valvulaire aortique percutané répond en effet à un réel besoin médical, venant offrir une alternative thérapeutique salvatrice à des milliers de patients non opérables ou à haut risque chirurgical. L'extension du TAVI aux patients à moindre risque

est prévisible, et dépendra en particulier du résultat des études randomisées en cours.

En ce qui concerne l'insuffisance mitrale, l'évaluation se poursuit et plusieurs projets ambitieux sont en cours, avec notamment les premiers remplacements valvulaires percutanés. Les résultats récents et très encourageants du registre européen concernant le MitraClip chez les sujets ayant une IM symptomatique, inopérables ou à haut risque chirurgical, vont probablement entraîner prochainement une augmentation des procédures tout en sachant que ce dispositif reste pour l'instant non remboursé en France.

Bibliographie

1. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, BASH A *et al.* Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis. *Circulation*, 2002;106:3006-3008.
2. VAHANIAN A, ALFIERI O, ANDREOTTI F *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 2012;33:2451-2496.
3. NISHIMURA R, OTTO CM, BONOW RO *et al.* ACC/AHA 2014 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:e57-e185.
4. PIAZZA N, MARTUCCI G, LACHAPELLE K *et al.* First-in-human experience with the Medtronic CoreValve Evolut R. *EuroIntervention*, 2014; 9:1260-1263.
5. LEON M, SMITH CR, MACK M *et al.* Transcatheter versus surgical aortic valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 2010; 363:1597-1607.
6. SMITH CR, LEON MB, MACK M *et al.* Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high risk patients. *N Engl J Med*, 2011;364:2187-2198.
7. KHODALI SK, WILLIAMS MR, SMITH CR *et al.* the PARTNER Trial Investigators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*, 2012;366:1686-1695.
8. MAKAR RR, FONTANA GP, JILAHAWI H *et al.* Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*, 2012;366:1696-1704.

9. ADAMS DH, POPMA JJ, REARDON MJ *et al.* Transcatheter aortic valve replacement with a self expanding prosthesis. *N Engl J Med*, 2014;370:1790-1798.
10. THOMAS M, SCHYMIK G, WALTHER T *et al.* Thirty day results of the SAPIEN aortic bioprosthesis European outcome (SOURCE) Registry: a European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*, 2010;122:62-11
11. THOMAS M, SCHYMIK G, WALTHER T *et al.* One-year outcome of cohort 1 in the Edwards SAPIEN aortic bioprosthesis European outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*, 2011;124:425-433.
12. ZAHN R, GERCKENS U, GRUBE E *et al.* German transcatheter aortic valve interventions-registry investigators. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J*, 2011; 32:198-204.
13. MOAT NE, LUDMAN P, DE BELDER MA *et al.* Long-term outcome after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the UK TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:2130-2138.
14. BOSMANS JM, KEFER J, DE BRUYNE B *et al.* Belgian TAVI Registry participants. Procedural, 30-day and one year outcome following Corevalve or Edwards transcatheter aortic valve implantation: results of the Belgian national registry. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011;12:762-767.
15. TAMBURINO C, CAPODANNO D *et al.* Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*, 2011;123:239-2341.
16. GILARD M, ELTCHANINOFF H, IUNG B *et al.* Registry of trans-catheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2012;366:1705-1715.
17. RODÉS-CABAU J, WEBB JG, CHEUNG A *et al.* Long-term outcomes after transcatheter Aortic Valve Implantation. Insights on prognosis factors and valve durability from the Canadian Multicenter Experience. *J Am Coll Cardiol*, 2012;60:1864-1875.
18. LANGE R, BLEIZIFFER S, MAZZITELLI D *et al.* Improvements in transcatheter aortic valve implantation outcomes in lower surgical risk patients: a glimpse into the future. *J Am Coll Cardiol*, 2012;59:280-287.
19. PIAZZA N, KALESAN B, VAN MIEGHEM *et al.* A 3-center comparison on 1-year mortality outcomes between transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement on the basis of propensity score matching among intermediate risk surgical patients. *J Am Coll Cardiol Interv*, 2013;6:433-451.
20. KAPPETEIN AP, HEAD SJ, GENEUREUX P *et al.* Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation. The Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol*, 2012;60:1438-1454.
21. GENEUREUX P, HEAD SJ, VAN MIEGHEM NM *et al.* Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions. A weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol*, 2012;59:2317-2326
22. KHATRI PJ, WEBB JG, RODES-CABAU J *et al.* Adverse effects associated with transcatheter aortic valve implantation. A meta-analysis of contemporary studies. *Ann Inter Med*, 2013;158:35-46
23. BORZ B, DURAND E, GODIN M *et al.* Incidence, predictors and impact of bleeding after transcatheter aortic valve implantation using the balloon-expandable Edwards prosthesis. *HEART*, 2013;90(12):860-865.
24. GENEUREUX P, HEAD SJ, HAHN R *et al.* Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement. The new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:1125-1136.
25. BAPAT V, ATTIA R, REDWOOD S *et al.* Use of transcatheter heart valves for a valve-in-valve implantation in patients with degenerated aortic bioprosthesis: technical considerations and results. *Journal of Thoracic Cardiovasc Surg*, 2012;144:1372-1379; discussion 1379-1380.
26. NICKENIG G, ESTEVEZ-LOUREIRO R, FRANZEN O *et al.* Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: In hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 pilot european sentinel registry. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:875-884.

Les Prs H. Eltchaninoff et A. Cribier ont déclaré les conflits d'intérêts suivants : Proctor Edwards Lifesciences. Le Dr. E. Durand ne déclare aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Échocardiographie : quoi de neuf ?



→ C. MEULEMAN
Service de Cardiologie
Clinique Rhône-Durance, AVIGNON.

Valeurs de référence normales en échocardiographie

La disponibilité de valeurs normales de référence pour la quantification des cavités cardiaques est un prérequis pour une évaluation échocardiographique précise. Deux études récentes multicentriques ont rapporté les valeurs de référence dans une large population de sujets sains. La première étude [1] a inclus un groupe de 734 volontaires sains (âge moyen : $45,8 \pm 13,3$ ans, 320 hommes et 414 femmes) dans 22 centres internationaux. Les femmes avaient une surface corporelle significativement plus petite et une pression artérielle plus basse. La qualité de l'imagerie était bonne à excellente chez la majorité des patients. Les limites de référence supérieure et inférieure étaient plus élevées chez l'homme en comparaison avec la femme. Les

valeurs de référence variaient avec l'âge. Ces modifications liées à l'âge persistent après normalisation par la surface corporelle. Cette étude donne donc des valeurs échographiques 2D de référence et met en évidence la nécessité d'indexation selon la surface corporelle qui doit être effectuée en même temps que l'évaluation selon l'âge et le sexe.

La deuxième étude [2] est une méta-analyse des mesures échocardiographiques du cœur gauche dans une large cohorte internationale ayant pour but le développement de valeurs de référence normales : the *Echocardiographic Normal Ranges Meta-Analysis of the Left heart* (EchoNoRMAL), les données de 43 études ont été analysées représentant 51 222 patients, dont 22 404 adultes âgés de 18 à 80 ans sans pathologie clinique cardiovasculaire ou rénale, HTA ou diabète. Une méthode de régression quantile ou régression paramétrique appropriée ont été utilisées pour calculer les valeurs de référence au 5^e et 95^e percentiles de chaque mesure.

Le but de cet autre travail [3] était d'obtenir les valeurs de référence des volumes indexés minimal et maximal de l'oreillette gauche (maxLAVi et minLAVi) selon la méthode des disques dans un échantillon de population de 168 sujets (127 hommes et 41 femmes) sans pathologie cardiovasculaire ou autre facteur associé à une dilatation OG. MaxLAVi était indépendant de l'âge et du sexe avec des limites de référence (moyenne $\pm 1,96$ DS) de 15-37 mL/m². MinLAVi était corrélé avec l'âge, les limites de référence estimées étaient de 3-15 et 7-23 mL/m² chez les patients de 40 et 80 ans, respectivement. En

se basant sur les valeurs de référence de l'Association européenne d'Imagerie cardiovasculaire, moins de 5 % de la population avaient une possible dysfonction diastolique préclinique.

Les récentes recommandations des sociétés européennes et américaines d'échographie cardiaque sur le 3D publiées en 2013 précisaient que les valeurs normales des paramètres ventriculaires gauches selon l'âge et la surface corporelle restaient à déterminer. La mesure des paramètres VG en 3D a été réalisée dans un travail [4] chez 226 sujets sains (125 femmes, âge 18-76 ans) et comparée aux mesures 2D. Les valeurs de référence supérieures (moyenne : +2 DS) pour les volumes télédiastolique et télésystolique VG en 3D étaient 85 et 34 mL/m² chez l'homme et 72 et 28 mL/m² chez la femme, respectivement. L'indexation des volumes à la surface corporelle n'élimine pas la différence entre les deux sexes. Les valeurs inférieures de référence (moyenne : -2 DS) étaient pour la FEVG de 54 % chez l'homme et de 57 % chez la femme et, pour le volume d'éjection systolique, de 25 et 24 mL/m², respectivement. Les valeurs supérieures de référence pour la masse VG étaient de 97 g/m² chez l'homme et de 90 g/m² chez la femme, et l'indice de sphéricité était de 0,49 et de 0,48, respectivement. Les volumes 3D étaient plus importants, la FEVG similaire et le volume d'éjection systolique et la masse VG plus petits en comparaison avec les valeurs obtenues en échocardiographie conventionnelle (**fig. 1**).

Les valeurs de référence du 2D *strain* sont déjà connues, variables selon l'âge,

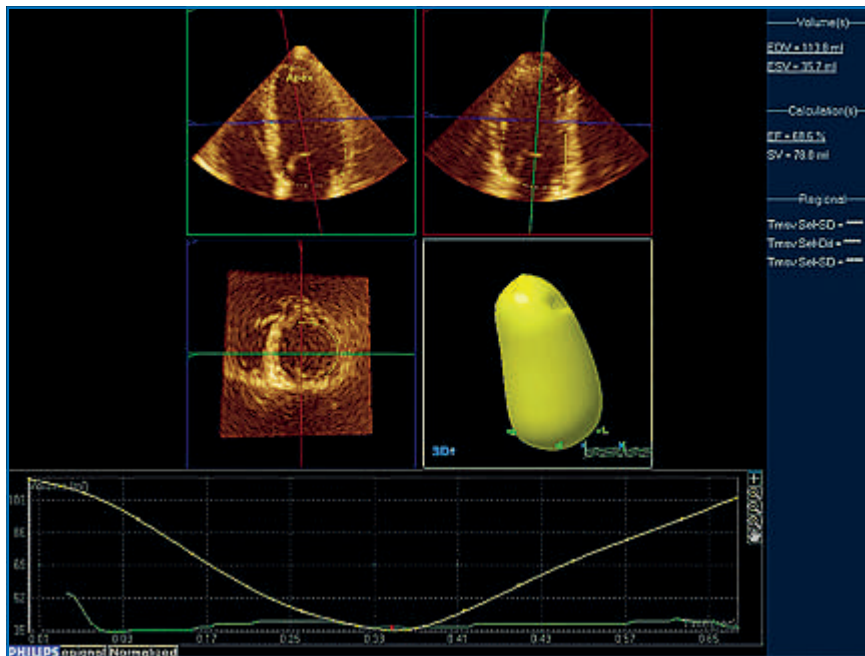


FIG. 1 : Évaluation des volumes et de la FEVG en 3D.

le sexe et le constructeur. Les valeurs de référence du *strain* longitudinal (3DLe), *strain* circonférentiel (3DCe), *strain* radial (3DRe), et *strain* de surface (3DAe) ont été mesurées en 3D chez 265 volontaires sains (âge : 18-76 ans ; 57 % de femmes) [5]. La mesure du *strain* VG a aussi été réalisée en 2D et une mesure 3D par un *software* indépendant pour comparaison. Les valeurs de référence (limite inférieure de la normale) étaient de -17 % à -21 % (-15 %) pour 3DLe, de -17 % à -20 % (-14 %) pour 3DCe, de -31 % à -36 % (-26 %) pour 3DAe, et de 47 % à 59 % (38 %) pour 3DRe. Le 3D *strain* longitudinal diminue, tandis que le *strain* 3DCe augmente avec l'âge ($p < 0,003$). Les hommes avaient un 3DLe, 3DRe, 3DAe et un 2D *strain* longitudinal plus bas que les femmes ($p < 0,02$). Les paramètres de *strain* VG 3D étaient aussi influencés par les volumes et la masse VG, la qualité d'imagerie et la résolution temporelle ($p < 0,02$). Les valeurs de référence obtenues en 2D étaient de -20 % à -23 % (-18 %) pour le 2D *strain* longitudinal, de -20 % à -24 % (-17 %) pour le 2D

strain circonférentiel et de 39 % à 54 % (28 %) pour le 2D *strain* radial ($p < 0,001$ vs 3D STE). Des différences significatives des valeurs de 3DCe et de 3DRe ont été obtenues avec le *software* indépendants vs 3D STE ($p < 0,001$). Chez le sujet sain, les valeurs de 3D *strain* sont donc influencées par des facteurs démographiques, cardiaques et techniques. Les limites de normalité 3D *strain* VG ne doivent pas être utilisées de façon interchangeable avec les valeurs 2D ou 3D avec un *software* indépendant.

Échographie cardiaque et valvulopathies

1. Échographie cardiaque et TAVI

La mesure de l'anneau aortique est cruciale pour le succès du TAVI. Les mesures ETT, ETO et scanner (mesuré en scanner en trois cavités, équivalent de l'incidence à 120° en ETO) du diamètre de l'anneau aortique ont été comparées chez 129 patients consécutifs adressés pour un TAVI pour un RAC

serré [6]. Le diamètre mesuré en 3D au scanner et le diamètre moyen (DM moyenne du grand axe et petit axe) pondéré en insistant sur le poids du petit axe (MD4 [3 petit axe + grand axe/4 ; ICC, 0,76] et MD5 [4 petit axe + grand axe/5 ; ICC, 0,75]) avaient la meilleure corrélation avec les mesures ETO ($\kappa = 0,47, 0,27$ et $0,31$ respectivement). Même si les mesures échographiques et scanner sont bien corrélées, elles ne sont pas identiques. L'agrément entre le scanner et l'ETO varie avec l'indice d'excentricité du diamètre de l'anneau aortique et le degré de calcifications aortiques. Les mesures échographiques et scanographiques ne sont donc pas interchangeables.

Le scanner semble être la meilleure méthode d'évaluation du diamètre aortique, comme dans cette étude multicentrique et prospective [7] dans laquelle moins de fuites paraprothétiques étaient observées quand l'évaluation était basée sur une mesure scanner plutôt que ETO, mais la place de l'échocardiographie 3D semble prometteuse. C'était donc le but de ce travail d'évaluer chez 100 patients consécutifs, adressés pour un TAVI, la faisabilité et la performance de la mesure en ETT 3D des dimensions de la valve aortique en comparaison avec le scanner [8]. La faisabilité était de 90 % pour le scanner et de 91 % pour l'ETT 3D avec une qualité d'image suffisante chez 47 patients, bonne chez 46 et optimale chez 7 patients. Chez 81 patients les mesures 3D du diamètre maximal, minimal de l'anneau aortique et de la surface étaient reproductibles et l'agrément dans le choix de la prothèse entre 3D et scanner était très bon ($\kappa = 0,84$; $p < 0,001$), alors qu'il était faible entre le 2D et le scanner ($\kappa = 0,36$; $p < 0,001$). L'ETT 3D est donc faisable et pourrait être une alternative au scanner dans le choix de la prothèse.

La présence d'une insuffisance aortique résiduelle post-TAVI est associée à une

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

augmentation de la mortalité. Une étude [9] s'est intéressée, parmi 1 432 patients inclus dans le registre TAVI allemand, aux 201 patients (15,2 %, âge moyen $81,2 \pm 6,6$ ans, 55 % d'hommes) qui avaient une IA évaluée angiographiquement au moins modérée. L'EuroSCORE moyen était de 22 ± 15 %. À 1 an, 61 (31 %) des patients ayant une IA au moins modérée sont décédés. Utilisant la régression de Cox, une insuffisance mitrale ≥ 2 + (HR: 1,77; IC 95 % : 1,05-2,99; $p = 0,03$) et la PAPs (HR: 1,15; IC 95 % : 1,01-1,33; $p = 0,04$) était indépendamment associée à la mortalité à 1 an alors que le sexe féminin était protecteur (HR: 0,54; IC 95 % : 0,30-0,96; $p = 0,03$).

2. Échographie cardiaque et IM

Un travail multicentrique français [10] s'est intéressé à l'évaluation de la fraction de régurgitation mitrale en utilisant les volumes obtenus en 3D pour quantifier l'IM. Chez 66 patients en rythme sinusal, la fraction de régurgitation a été calculée en utilisant les volumes calculés en 2D et 3D: volume d'éjection VG-volume d'éjection aortique (Doppler)/volume d'éjection VG. 66 patients avec une FEVG > 50 % sans IM ont été aussi étudiés. La faisabilité de l'évaluation 3D était de 90 % chez les patients avec une IM. La concordance interobservateur pour la quantification de l'IM en 4 grades était excellente ($\kappa = 0,90$; $p < 0,0001$). Une corrélation significative était observée entre le grade de sévérité de l'IM et la fraction de régurgitation 3D ($r = 0,83$; $p < 0,0001$) et 2D ($r = 0,74$; $p < 0,0001$). Tous les patients avec une FR 3D ≥ 40 % avaient une IM $\geq 3+$ ou 4+ et ceux avec une 3D FR ≤ 30 % avaient une IM 1+ ou 2+ avec une zone "grise" entre 30 et 40 %. La fraction de régurgitation peut donc être déterminée en routine en utilisant les volumes 3D avec une bonne faisabilité chez des patients avec une IM, et est fiable dans la quantification de l'IM.

Dans les recommandations, la dilatation VG est une indication de chirurgie chez les patients asymptomatiques avec une IM, mais les mesures TM et 2D ont des limites. Le but de cette étude [11] était de déterminer la valeur de l'échographie 3D pour prédire la survie postopératoire après chirurgie mitrale. Une mesure 3D du VG a été réalisée chez 67 patients avec une IM importante asymptomatique ou peu symptomatique (69 % hommes, âge moyen 62 ± 13 ans) et une chirurgie mitrale entre janvier 2010 et décembre 2011. Une dysfonction VG postopératoire est apparue chez 15 patients (22 %) et 21 patients (31 %) ont développé une fibrillation auriculaire postopératoire (suivi médian 1 mois, 0-8 mois). Il n'y avait pas d'association entre le volume téléstolique indexé 2D et la survenue d'événements (HR: 1,02; $p = 0,18$). La FA ou la dysfonction VG postopératoire était associée avec le volume téléstolique indexé (HR: 1,06; IC 95 % : 1,04-1,16), indépendamment de l'âge et de la présence d'une coronaropathie. Un LVEsVi ≥ 40 mL/m² était la meilleure valeur *cutoff* pour prédire les événements postopératoires (sensibilité: 80 %; spécificité: 85 %).

Un travail [12] s'est intéressé aux calcifications annulaires mitrales avant chirurgie de prolapsus valvulaire mitral. 410 patients consécutifs ont été inclus, des calcifications annulaires mitrales (CAM) ont été observées chez 99 patients (24 %). Ces CAM étaient également réparties entre les groupes maladie de Barlow et dégénérescence fibroélastique, alors que les patients avec une dégénérescence fibroélastique étaient plus âgés, avec plus de facteurs de risque cardiovasculaire. La localisation principale des calcifications est annulaire adjacente à P2 (75 %), à P1 (31 %) et à P3 (35 %). La présence de CAM affecte la chirurgie dans les deux groupes (8 % patients avec CAM ont eu un remplacement après une tentative de plastie vs 3 % en l'absence de CAM).

La réactualisation cette année des recommandations américaines [13] sur la prise en charge des patients avec valvulopathie permet de rappeler le rôle incontournable de l'échocardiographie, que ce soit pour le diagnostic, le suivi, le retentissement et la prise en charge des valvulopathies.

Cœur et chimiothérapie

Un consensus d'experts européens et américains vient tout juste d'être publié sur l'évaluation cardiologique pendant et après la chimiothérapie [14]. L'évaluation repose avant et pendant la chimiothérapie sur la mesure de la FEVG, préférentiellement en 3D. En effet, dans un travail [15] comparant dans le suivi d'une chimiothérapie les différentes techniques échocardiographiques d'évaluation de la fonction systolique VG (2D avec et sans contraste, triplan avec et sans contraste, 3D avec et sans contraste), la mesure 3D temps réel de la FEVG était la plus robuste et la plus reproductible. Le consensus d'experts préconise, dans le bilan initial, en plus de la mesure de la FEVG, la mesure du *strain* global longitudinal et le dosage de la troponine. En cas de FEVG < 53 %, de *strain* global longitudinal supérieur aux limites de la normale ou de troponine positive, une consultation de cardiologie est recommandée. En cas de traitement par anthracyclines (cardiotoxicité de type 1, dose-dépendante), un suivi en fin de traitement et 6 mois après est recommandé. Si la dose excède 240 g/m², la mesure de FEVG, *strain* global longitudinal et troponine est recommandée avant chaque dose additionnelle de 50 mg/m². En cas de traitement par trastuzumab (cardiotoxicité de type 2), un suivi tous les 3 mois durant le traitement est préconisé.

De nombreuses études ont montré que, dans l'évaluation de la cardiotoxicité des chimiothérapies, le *strain* global longitudinal était un marqueur pré-

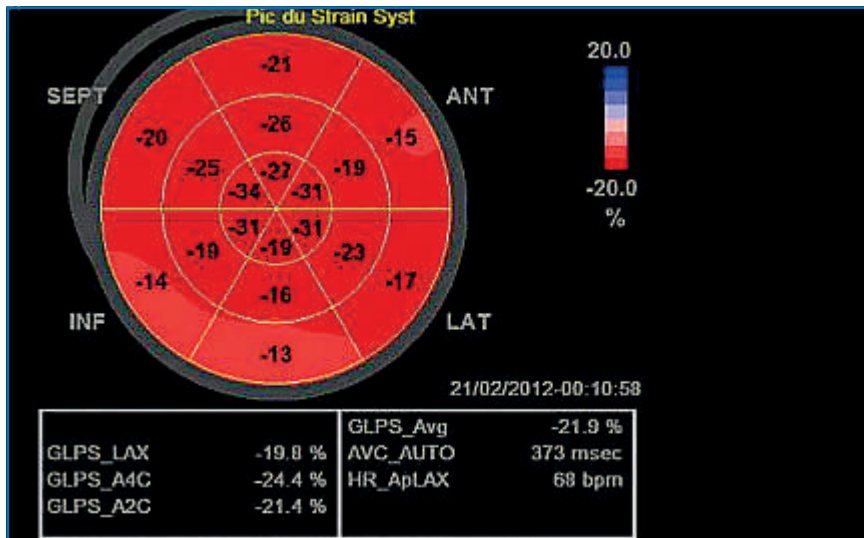


Fig. 2 : Œil de bœuf d'un strain global longitudinal normal à -21,9 %.

cocce et sensible de la dysfonction VG. Un seuil de -19 % a été proposé, mais c'est surtout la diminution au cours du traitement par rapport à la valeur initiale qui doit alerter, pouvant même faire discuter un traitement par bêtabloquant ou inhibiteur de l'enzyme de conversion. Un travail récent [16] a en effet étudié la mesure du *strain* global longitudinal chez 159 patients (49 ± 14 ans, 127 femmes) recevant des anthracyclines (groupe A, n = 53), du trastuzumab (groupe T, n = 61) ou du trastuzumab après anthracyclines (groupe AT, n = 45) (fig. 2). Le Δ FEVG était similaire dans les trois groupes, mais la diminution du *strain* global longitudinal était plus importante dans le groupe AT (groupe A : $0,7 \pm 2,8$ % ; groupe T : $1,1 \pm 2,7$ % ; groupe AT : $2,0 \pm 2,3$ % ; $p = 0,003$). Parmi les 52 patients qui avaient une diminution du *strain* global longitudinal ≥ -11 %, 24 ont été traités par bêtabloquant à la discrétion du prescripteur. Le *strain* global longitudinal a augmenté dans le groupe bêtabloquant (de $-17,6 \pm 2,3$ à $-19,8 \pm 2,6$ % ; $p < 0,001$) et non dans le groupe non traité (de $-18,0 \pm 2,0$ à $-19,0 \pm 3,0$ % ; $p = 0,08$).

Une revue de la littérature récente de l'équipe de Marwick [17] portant sur

1504 patients a confirmé l'intérêt de la mesure du *strain* global longitudinal dans le suivi et après une chimiothérapie cardiotoxique. Une réduction précoce de 10 % à 15 % du *strain* global longitudinal évalué par *speckle-tracking* apparaît être le paramètre le plus utile pour prédire la cardiotoxicité.

À signaler aussi la publication en 2013 d'un consensus d'experts européens et américains sur les complications cardiovasculaires de la radiothérapie [18].

■ Fonction diastolique

La réponse de la fonction diastolique à l'effort a été évaluée dans une étude prospective chez 40 jeunes non athlétiques et 20 athlètes de moins de 40 ans [19]. Les athlètes avaient au repos des cavités cardiaques plus larges et un e' latéral au repos plus élevé ($18,1 \pm 2,7$ vs $16,3 \pm 3,3$ cm/s ; $p = 0,02$). À l'effort, l'onde E mitrale (141 ± 15 vs 132 ± 15 cm/s ; $p = 0,02$) et le e' latéral ($23,5 \pm 2,5$ vs $21,4 \pm 3,0$ cm/s ; $p = 0,01$) étaient plus élevés chez les athlètes avec une modeste augmentation à l'effort du rapport E/ e' septal (pour l'ensemble de $6,8 \pm 1,3$ à $7,2 \pm 1,2$; $p = 0,02$) et latéral

(pour l'ensemble de $5,0 \pm 0,8$ à $6,2 \pm 0,9$; $p < 0,0001$), mais sans différence significative entre les athlètes et les non sportifs. À l'effort le rapport E/ e' augmente donc mais reste dans les valeurs normales chez les sujets sains, et la réponse à l'effort ne diffère pas entre les athlètes et les non sportifs.

Une étude de la Pitié-Salpêtrière a montré qu'un volume OG > 33 mL/m² semble aider à prédire une élévation anormale des pressions de remplissage VG à l'effort [20]. Chez 90 patients ($58,6 \pm 10,8$ ans ; 74 hommes), le volume OG indexé était corrélé au rapport E/ e' au repos ($r = 0,37$; $p = 0,003$), mais la corrélation était meilleure à l'effort ($r = 0,54$; $p < 0,0001$). En analyse multivariée, l'âge, le volume télédiastolique indexé, la FEVG et le rapport E/ e' à l'effort étaient des déterminants indépendants du volume OG indexé ($R^2 = 0,47$; $p < 0,0001$). Les 11 patients avec un rapport E/ e' > 13 à l'effort, comparés avec le reste de la population, étaient plus âgés et ont réalisé un effort moindre. Le volume OG indexé > 33 mL/m² prédisait une élévation des pressions de remplissage à l'effort avec une sensibilité de 91 % et une spécificité de 78 %. Aucun des patients ayant un volume OG indexé < 26 mL/m² (n = 31 ; 34 %) n'avait un rapport E/ e' à l'effort > 13.

Le rapport E/ e' recommandé et largement utilisé dans l'évaluation non invasive des pressions de remplissage VG a été récemment discuté en cas d'insuffisance cardiaque avancée ou de FEVG préservée. Une étude européenne prospective multicentrique observationnelle EURO FILLING [21] a donc débuté dans le but de valider le rapport E/ e' et d'autres paramètres non invasifs comme le *strain* global longitudinal VG et le *strain* global atrial vs une évaluation hémodynamique simultanée chez une large population de patients avec et sans insuffisance cardiaque. On attend les résultats de cette étude avec impatience.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Aorte

Une étude [22] a comparé les mesures de l'aorte ascendante au niveau de l'anneau aortique, de la jonction sinotubulaire et de l'aorte tubulaire (1 cm après la JST) en comparant la mesure bord d'attaque à bord d'attaque (LE) et bord interne à bord interne (IE) en télédiastole et en télésystole chez 218 volontaires sains (56 % femmes, 42 ± 15 ans, 18-80 ans) (fig. 3). La faisabilité des mesures entre télédiastole et télésystole était similaire pour l'anneau aortique et la JST, mais significativement différente pour l'aorte tubulaire (82 vs 96 % respectivement, $p < 0,0001$). Les diamètres de l'aorte indexés à la taille étaient plus grands chez les hommes ($p < 0,0001$). Après ajustement sur le sexe, seuls l'âge et la surface corporelle étaient des prédicteurs indépendants des diamètres de l'aorte ascendante en analyse multivariée. La moyenne des mesures bord interne télédiastoliques, indexées à l'anneau aortique, à la JST et à l'aorte tubulaire était similaires chez les hommes et les femmes (17 ± 2 , 15 ± 2 et 15 ± 2 mm/m², respectivement). Les mesures correspondantes mais bord d'attaque étaient de 18 ± 2 , de 16 ± 2 et de 17 ± 4 mm/m², respectivement. En moyenne, les mesures télésystoliques/bord d'attaque étaient 2 mm plus grandes que celles mesurées au bord interne ou en télédiastole. Les auteurs rappellent qu'il faut utiliser les valeurs

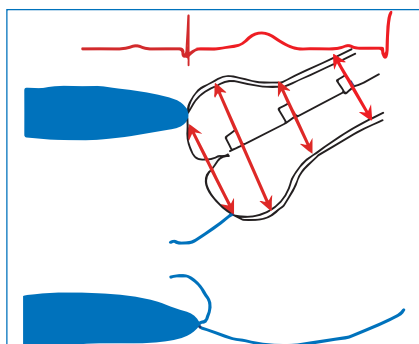


FIG. 3 : Mesures des diamètres aortiques selon les recommandations.

de référence selon le genre et indexées à la surface corporelle pour identifier les pathologies de l'aorte ascendante.

Un travail français de N. Hammoudi avec A. Cohen [23] a évalué l'apport de l'ETO 3D dans la caractérisation des plaques d'athérome de l'aorte thoracique descendante chez 82 patients. À partir des données 3D, trois types de

plaques ont été définis selon leurs caractéristiques (surface et contours). Parmi les 192 plaques d'athérome trouvées en 2D, 189 (98,4 %) ont aussi été identifiées en 3D. Pour la caractérisation des plaques, l'agrément était bon entre ETO 2D et les données 2D extraites du 3D, avec le mode reconstruction multiplan 83,6 % ($k = 0,69$) pour l'épaississement et 82,5 % ($k = 0,72$) pour le degré

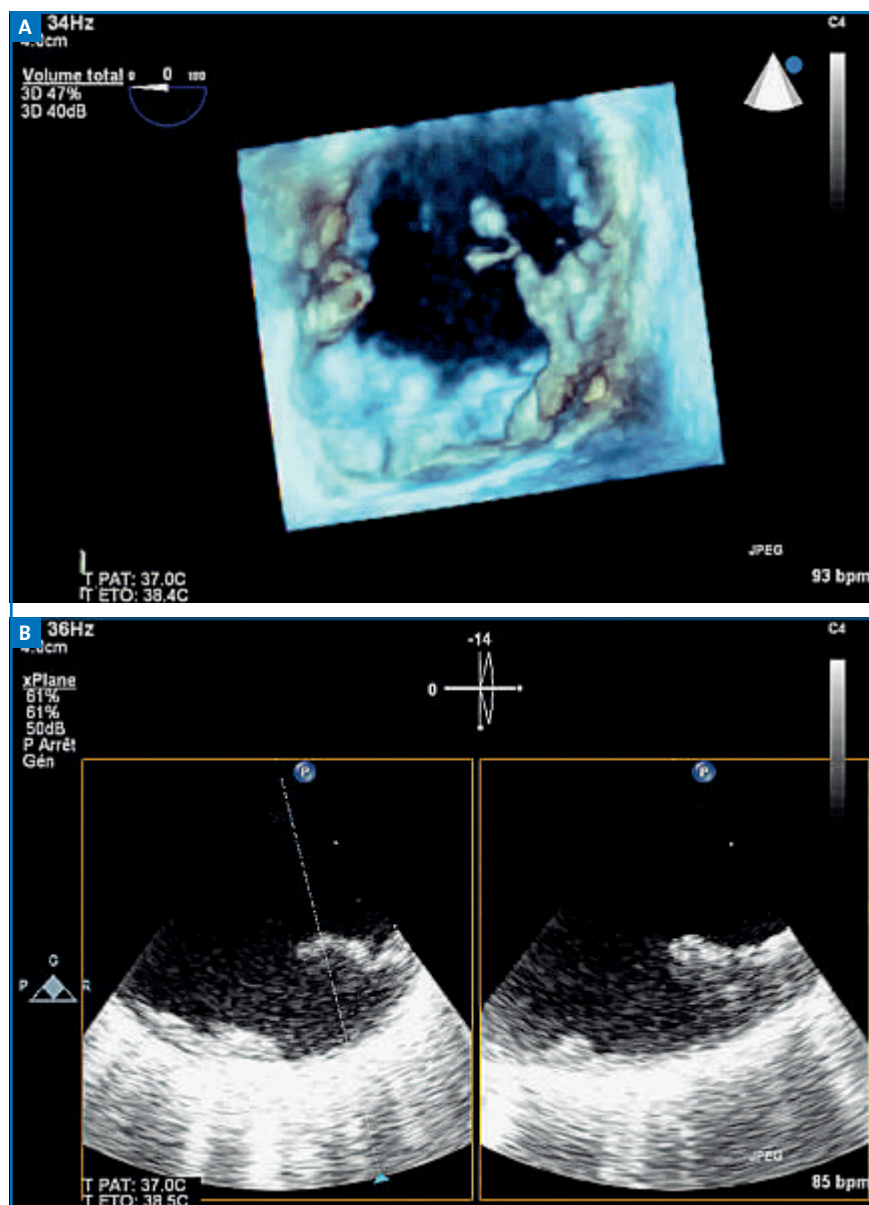


FIG. 4 : ETO 3D multiplan et 3D live d'un athérome aortique très mobile.

de calcification. Toutes les ulcérations (n = 13) et les débris mobiles (n = 3) vus en 2D ont aussi été identifiés en 3D. Trois types de plaques ont été identifiés : type I les plaques sont fines et rarement calcifiées, type III : les plaques sont épaisses et souvent calcifiées et le type II présente des caractéristiques intermédiaires. Il existe un chevauchement entre les trois groupes, et la morphologie 3D ne peut pas être prédite à partir du 2D. L'ETO 3D est donc une méthode réalisable pour l'analyse des plaques d'athérome et donne en plus de l'analyse conventionnelle une nouvelle approche morphologique de l'athérome aortique (fig. 4).

Bibliographie

1. KOU S, CABALLERO L, DULGERU R *et al.* Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014;15:680-690.
2. Echocardiographic Normal Ranges Meta-Analysis of the Left heart (EchoNoRMAL) Collaboration. Collaborators (62). A meta-analysis of echocardiographic measurements of the left heart for the development of normative reference ranges in a large international cohort: the EchoNoRMAL study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014;15:341-348.
3. HENRIKSEN E, SELMERUD J, LEPPERT J *et al.* Echocardiographic assessment of maximum and minimum left atrial volumes: a population-based study of middle-aged and older subjects without apparent cardiovascular disease. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2014 Sept. 12. [Epub ahead of print]
4. MURARU D, BADANO LP, PELUSO D *et al.* Comprehensive analysis of left ventricular geometry and function by three-dimensional echocardiography in healthy adults. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013;26:618-628.
5. MURARU D, CUCCHINI U, MIHAILA S *et al.* Left ventricular myocardial strain by three-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy subjects: reference values and analysis of their physiologic and technical determinants. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014;27:858-871
6. SERFATY JM, HIMBERT D, ESPOSITO-FARESE M *et al.* Measurement of the aortic annulus diameter using transesophageal echocardiography and multislice computed tomography—are they truly comparable? *Can J Cardiol*, 2014;30:1073-1079.
7. BINDER RK, WEBB JG, WILLSON AB *et al.* The impact of integration of a multidetector computed tomography annulus area sizing algorithm on outcomes of transcatheter aortic valve replacement: a prospective, multicenter, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62:431-438.
8. TAMBORINI G, FUSINI L, MURATORI M *et al.* Feasibility and accuracy of three-dimensional transthoracic echocardiography vs multidetector computed tomography in the evaluation of aortic valve annulus in patient candidates to transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014 Sept. 3. [Epub ahead of print]
9. ABDEL-WAHAB M, ZAHN R, GERCKENS U *et al.* German TAVI Registry Investigators. Predictors of 1-year mortality in patients with aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: an analysis from the multicenter German TAVI registry. *Heart*, 2014 Aug;100(16):1250-1256.
10. MARÉCHAU S, LE GOFFIC C, ENNEZAT PV *et al.* Quantitative assessment of primary mitral regurgitation using left ventricular volumes: a three-dimensional transthoracic echocardiographic pilot study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014;15:1133-1139.
11. YINGCHONCHAROEN T, NEGISHI T, STANTON T *et al.* Incremental value of three-dimensional echocardiography in the evaluation of left ventricular size in mitral regurgitation: a follow-up study after mitral valve surgery. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014;27:608-615.
12. FUSINI L, GHULAM ALI S *et al.* Prevalence of calcification of the mitral valve annulus in patients undergoing surgical repair of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*, 2014; 113:1867-1873.
13. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:e57-e185.
14. PLANA JC, GALDERISI M, BARAC A *et al.* Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014;15:1063-1093.
15. 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.
16. 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.
17. THAVENDIRANATHAN P, POULIN F, LIM KD *et al.* Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:2751-2768.
18. LANCELLOTTI P, NKOMO VT, BADANO LP *et al.* European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance; American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013;26:1013-32. Erratum in: *J Am Soc Echocardiogr*, 2013;26:1305.
19. STUDER BRUENIGER AA, KAUFMANN BA, BUSER M *et al.* Diastolic Stress Echocardiography in the Young: A Study in Nonathletic and Endurance-Trained Healthy Subjects. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014 July 30.
20. HAMMOUDI N, ACHKAR M, LAVEAU F *et al.* Left atrial volume predicts abnormal exercise left ventricular filling pressure. *Eur J Heart Fail*, 2014 July 17.
21. GALDERISI M, LANCELLOTTI P, DONAL E *et al.* European multicentre validation study of the accuracy of E/e' ratio in estimating invasive left ventricular filling pressure: EURO-FILLING study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014
22. MURARU D, MAFFESSANTI F, KOCABAY G *et al.* Ascending aorta diameters measured by echocardiography using both leading edge-to-leading edge and inner edge-to-inner edge conventions in healthy volunteers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014;15:415-422.
23. HAMMOUDI N, IHADDADEN M, LANG S *et al.* Three-dimensional transesophageal echocardiography for descending aortic atheroma: a preliminary study. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2014 July 24. [Epub ahead of print]

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

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Imagerie par IRM et scanner : quoi de neuf ?



→ J. GAROT

Institut cardiovasculaire Paris-Sud (ICPS), Hôpital privé Jacques-Cartier, Générale de Santé, MASSY.

Quelles nouveautés en IRM ?

1. IRM de stress

Dans les recommandations récentes de l'ESC, l'utilisation des techniques d'imagerie couplées à une épreuve de stress est recommandée afin de déterminer le risque d'événements coronariens chez les patients ayant une probabilité intermédiaire de présenter une insuffisance coronaire [1]. L'indication d'une éventuelle revascularisation coronaire est basée sur l'établissement de ce niveau de risque par les techniques d'imagerie.

Pour cette stratification du risque, l'utilisation de l'IRM de stress est supportée par une étude de 815 patients démontrant une forte association entre la mise en évidence d'une ischémie inducible en IRM et la survenue d'événements

cardiaques majeurs [2]. Cette relation est claire à la fois chez les patients ayant une coronaropathie suspectée, ainsi que chez les patients symptomatiques ayant une coronaropathie connue. Dans cette étude, l'IRM de stress a permis de reclasser précisément le risque d'événements coronaires chez 91,5 % des patients ayant une probabilité prétest intermédiaire (65,7 % intermédiaire bas, 25,8 % intermédiaire élevé) avec les modifications correspondantes des taux d'événements coronaires observés (0,3 et 4,9 %/an pour les patients ayant un risque post-test faible vs un risque post-test élevé, respectivement).

Dans une méta-analyse reprenant 19 études et incluant un total de 11 636 patients, Lipinski *et al.* rapportent que les patients présentant une ischémie inducible en IRM de stress ont un taux plus élevé de survenue d'infarctus du myocarde (risque relatif [RR]: 7,7; $p = 0,0001$), de décès d'origine cardiovasculaire (RR: 7,0; $p = 0,0001$) et du critère combiné (RR: 6,5; $p = 0,0001$), par comparaison avec les patients ayant une IRM négative [3] (**fig. 1**). La présence de lésions de rehaussement tardif au gadolinium est également associée de manière significative à un pronostic défavorable (**fig. 2**).

Ces données montrent que l'IRM de stress a une valeur pronostique similaire à celle démontrée pour la scintigraphie myocardique de stress ou l'échocardiographie de stress. De nombreux travaux ont bien montré qu'une IRM de stress négative est associée à des taux de survenue d'événements coronariens très faibles (< 1 %/an pour infarctus et décès).



Fig. 1 : Exemple d'IRM de stress de perfusion chez un patient de 65 ans présentant des douleurs thoraciques d'effort avec un test d'effort sous-maximal. Large hypoperfusion inférieure et inféro-latérale de la base à l'apex, traduisant une ischémie myocardique étendue (flèches).



FIG. 2 : Patient de 72 ans, pas d'ischémie myocardique au cours du stress. Présence d'un foyer de rehaussement tardif inférieur et inféro-latéral basal sous-endocardique, illustrant un infarctus sous-endocardique avec large viabilité résiduelle.

D'autres études récentes apportent des informations venant conforter l'excellente valeur diagnostique de l'IRM de stress. Ainsi, l'équipe de Leeds a comparé la performance diagnostique de l'IRM de stress chez les hommes et les femmes, en reprenant la cohorte de l'étude CE-MARC [4, 5]. Cette étude a montré la supériorité de l'IRM de stress par rapport à la scintigraphie myocardique de stress chez plus de 700 patients symptomatiques ayant une suspicion d'insuffisance coronaire (prévalence de la maladie coronaire 39 % à la coronarographie). Chez 235 femmes et 393 hommes, la sensibilité de l'IRM est la même dans les deux sexes (88,7 % vs 85,6 % ; $p = 0,57$), ainsi que la spécificité (83,5 % vs 82,8 % ; $p = 0,86$) [5]. Pour la scintigraphie, la sensibilité est significativement moins bonne chez les femmes que chez les hommes (50,9 % vs 70,8 % ; $p = 0,007$), mais avec une spécificité équivalente dans les deux sexes (84,1 % vs 81,3 % ; $p = 0,48$). La sensibilité de l'IRM est supérieure à celle de la scintigraphie dans les deux sexes ($p < 0,0001$ pour les deux), mais la spécificité n'est pas différente ($p = 0,77$ et $p = 1,00$, respectivement). La plus grande valeur diagnostique de l'IRM dans cette étude est illustrée par les aires sous les courbes ROC

significativement supérieures chez les femmes ($p = 0,77$ and $p = 1,00$; respectivement) et chez les hommes (0,89 vs 0,74 ; $p < 0,0001$). L'efficacité diagnostique est similaire dans les deux sexes avec l'IRM de stress ($p = 1,00$), mais elle est moins bonne chez les femmes par rapport aux hommes avec la scintigraphie ($p < 0,0001$). Ces données, ajoutées à l'absence d'irradiation, plaident en faveur d'une plus large utilisation de l'IRM de stress chez les femmes.

Shah *et al.* ont montré la faisabilité, ainsi que la valeur diagnostique et pronostique de l'IRM de stress, chez 272 patients obèses (IMC moyen : $35,4 \pm 4,8$ kg/m², poids maximal 200 kg) [6]. La qualité de l'imagerie est diagnostiquée chez 255 patients (94 %). Chez 16 patients (6 %), les images ont été acquises dans un aimant large de 70 cm (vs aimant conventionnel de 60 cm). Les patients n'ayant pas d'ischémie inducible ou de rehaussement tardif ont un taux annuel faible d'événements cardiovasculaires (0,3 % vs 6,3 % pour les patients ayant une ischémie, et 6,7 % pour ceux ayant ischémie + rehaussement tardif). En analyse multivariée, la présence d'une ischémie en IRM est associée de manière indépendante à la survenue d'événements cardiovasculaires (RR: 7,5 ; IC 95 % : 2,0-28,0 ; $p = 0,002$).

2. CMH

La cardiomyopathie hypertrophique reste la cause la plus fréquente de mort subite chez les jeunes. Les critères permettant de poser l'indication d'un défibrillateur sont perfectibles. L'équipe de Boston (Maron) a étudié la relation existant entre le rehaussement tardif en IRM et le pronostic chez 1 293 patients porteurs d'une CMH et suivis sur une période médiane de 3,3 ans [7]. Sur cette période, 37 patients ont présenté une mort subite ou un choc approprié du défibrillateur (3 %). Les auteurs montrent une relation continue et

évidente entre l'étendue du rehaussement tardif en pourcentage de la masse myocardique et la survenue de ces événements majeurs (mort subite, choc approprié) ($p = 0,001$) (fig. 3). L'étendue du rehaussement tardif est associée avec un risque accru (risque relatif ajusté 1,46/10 % d'augmentation de l'étendue du rehaussement tardif ; $p = 0,002$), après ajustement sur d'autres variables pertinentes. Parmi le groupe de patients ayant un risque faible selon les critères conventionnels, ceux qui ont un rehaussement tardif en IRM ≥ 15 % de la masse myocardique ont un risque multiplié par 2 de présenter un événement dur (mort subite ou choc approprié), avec une probabilité estimée d'événements de 6 % à 5 ans. Chez les patients présentant une CMH,

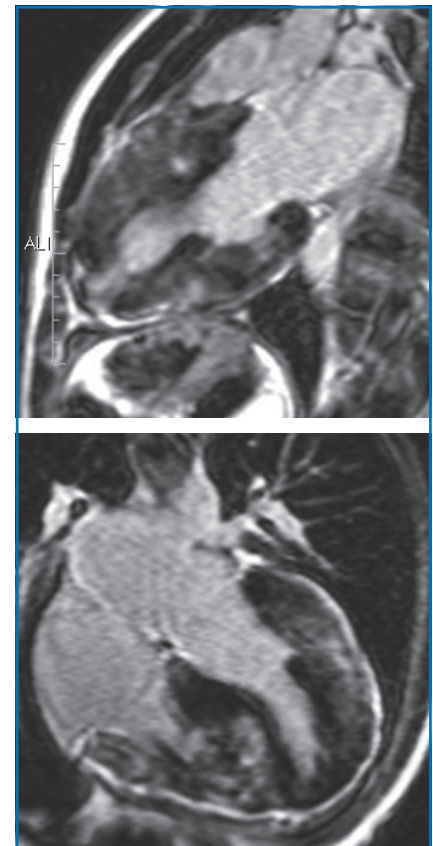


FIG. 3 : Patient de 20 ans porteur d'une CMH avec de nombreux foyers de rehaussement tardif diffus et en patch, intramyocardiques, dans le cadre de cette CMH.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

l'absence de rehaussement tardif est associée à un risque faible d'événements durs (RR ajusté : 0,39 ; $p = 0,02$).

L'étendue du rehaussement tardif est également un facteur prédictif du développement d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche (RR ajusté : 1,80/10 % d'augmentation de l'étendue du rehaussement tardif ; $p < 0,03$). Cette étude est importante car c'est la première qui démontre clairement la valeur pronostique de la présence mais aussi de l'étendue du rehaussement tardif en IRM dans la CMH, sur la survenue de mort subite rythmique mais aussi sur la dysfonction systolique VG. Cette technique se révèle particulièrement intéressante pour reclasser des sujets qui étaient jugés à risque faible avec les critères conventionnels, mais qui présentent un rehaussement tardif surtout s'il est étendu.

3. Divers

Sans les détailler, deux autres études récentes méritent d'être mentionnées. D'une part, l'étude DECAAF (multicentrique, environ 300 patients) démontre que l'étendue et la quantité de substrat fibreux au sein des parois de l'oreillette gauche (IRM de rehaussement tardif réalisée avant ablation pour FA) est associée de manière indépendante à la probabilité de récurrence d'arythmie après ablation [8]. Barone-Rochette *et al.* soulignent la valeur pronostique du rehaussement tardif chez les patients ayant un RAC serré chirurgical [9].

Quelles nouveautés en scanner ?

1. Valeur pronostique

De nouveaux éléments viennent renforcer la valeur pronostique du scanner coronaire chez les patients ayant une coronaropathie suspectée. Dans le registre CONFIRM de près de

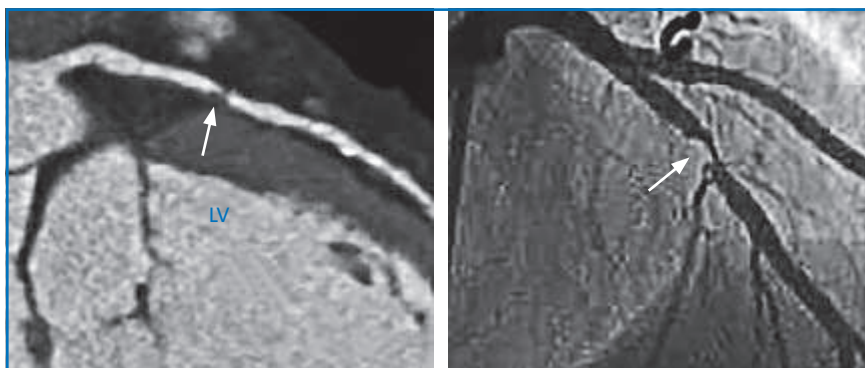


FIG. 4 : Patient de 68 ans ayant présenté un SCA sans sus-décalage du ST. Sténose non calcifiée de l'IVA au scanner et lésion correspondante en coronarographie.

20 000 patients, 347 patients sont décédés sur un suivi médian de 2,3 ans [10]. Le meilleur facteur prédictif de mortalité au scanner est le nombre de segments proximaux avec une plaque mixte ou calcifiée et le nombre de segments proximaux avec une sténose $\geq 50\%$ (**fig. 4**). Une étude portant sur 1 584 patients a comporté un suivi plus long, de 5, 6 ans [11]. La sévérité de la maladie coronaire (scanner interprété normal, plaques non obstructives, atteinte coronaire obstructive sur 1 vaisseau, 2 vaisseaux, 3 vaisseaux) et le nombre total de plaques constituent les meilleurs facteurs prédictifs de décès et d'infarctus. Le taux annuel d'événements est cependant faible chez les patients qui présentent une insuffisance coronaire obstructive ou des plaques diffuses (> 5 segments) (1,5 %/an vs 0,24 % chez les patients ayant un scanner normal).

L'étude ROMICAT-II a inclus 472 patients présentant une douleur thoracique aiguë (ECG et troponine négatifs) bénéficiant d'un scanner coronaire dans le service des urgences [12]. Parmi ces 472 patients, le diagnostic de syndrome coronaire aigu est posé chez 37. Une pathologie coronaire est présente sur le scanner chez 262 patients (non obstructive chez 217, sténose significative chez 45). Les plaques à haut risque sont plus fréquentes chez les patients qui présentent un syndrome coronaire

aigu et représentent un facteur prédictif significatif de SCA (*odds ratio* [OR] : 8,9 ; IC 95 % : 1,8-43,3 ; $p = 0,006$), après ajustement sur la présence de sténose coronaire $> 50\%$ et le score clinique de risque. Ainsi, chez les patients se présentant aux urgences pour douleur thoracique, sans signe ECG ni élévation de troponine, la présence de plaques à risque au scanner coronaire augmente la probabilité diagnostique de SCA, indépendamment de la présence de sténose coronaire significative et du score de risque (âge, sexe, facteurs de risque).

2. FFR

Cette nouvelle méthode est basée sur un traitement numérisé de la dynamique des fluides pour aboutir au calcul de FFR "virtuelle" de manière non invasive. Une récente étude multicentrique a porté sur 254 patients ayant une coronaropathie suspectée et chez lesquels une coronarographie était indiquée [13]. Ces patients ont bénéficié d'une mesure de la FFR par scanner avant la coronarographie, puis d'une comparaison aveugle avec la FFR invasive. La présence d'une lésion hémodynamiquement significative est définie par une $FFR \leq 0,80$.

L'analyse de la FFR par scanner est supérieure à la mesure de la sévérité de la sténose angiographique au scanner pour prédire une lésion hémodyna-

miquement significative (aire sous la courbe : 0,90 vs 0,81 ; $p < 0,001$). En analyse par patient, la sensibilité et la spécificité de détection d'une ischémie sont de 86 % et 79 % pour la FFR au scanner vs 94 % et 34 % pour la mesure du diamètre de sténose au scanner, 64 % et 83 % pour la coronarographie invasive. Dans cette étude, la FFR au scanner a une efficacité diagnostique élevée pour détecter une sténose coronaire hémodynamiquement significative avec la FFR invasive comme méthode de référence.

Bibliographie

1. MONTALESCOT G, SECHTEM U, ACHENBACH S *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013;34:2949-3003.
2. SHAH R, HEYDARI B, COELHO-FILHO O *et al.* Stress cardiac magnetic resonance imaging provides effective cardiac risk reclassification in patients with known or suspected stable coronary artery disease. *Circulation*, 2013; 128:605-614.
3. LIPINSKI MJ, McVEY CM, BERGER JS *et al.* Prognostic value of stress cardiac magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62:826-838.
4. GREENWOOD JP, MAREDA N, YOUNGER J *et al.* Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet*, 2012;379:453-460.
5. GREENWOOD JP, MOTWANI M, MAREDA N *et al.* Comparison of cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease from the Clinical Evaluation of Magnetic Resonance Imaging in Coronary Heart Disease (CE-MARC) Trial. *Circulation*, 2014;129:1129-1138.
6. SHAH RV, HEYDARI B, COELHO-FILHO O *et al.* Vasodilator stress perfusion CMR imaging is feasible and prognostic in obese patients. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014;7:462-472.
7. CHAN RH, MARON BJ, OLIVOTTO I *et al.* Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2014;130:484-495.
8. MARROUCHE NF, WILBER D, HINDRICKS G *et al.* Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*, 2014;311:498-506.
9. BARONE-ROCHETTE G, PIÉRARD S, DE MEESTER DE RAVENSTEIN C *et al.* Prognostic significance of LGE by CMR in aortic stenosis patients undergoing valve replacement. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:144-154.
10. HADAMITZKY M, ACHENBACH S, AL-MALLAH M *et al.* Optimized prognostic score for coronary computed tomographic angiography: results from the CONFIRM registry (Coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter Registry). *J Am Coll Cardiol*, 2013;62:468-476.
11. HADAMITZKY M, TAUBERT S, DESEIVE S *et al.* Prognostic value of coronary computed tomography angiography during 5 years of follow-up in patients with suspected coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2013;34:3277-3285.
12. PUCHNER SB, LIU T, MAYRHOFER T *et al.* High-plaque detected on coronary CT angiography predicts acute coronary syndromes independent of significant stenosis in acute chest pain: results from the ROMICAT-II Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:684-692.
13. NØRGAARD BL, LEIPSIK J, GAUR S *et al.* Diagnostic performance of noninvasive Fractional Flow Reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:1145-1155.

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

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Chirurgie cardiaque : quoi de neuf en 2013 ?



→ D. LOISANCE

Institut de Cardiologie,
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Il y a quelques années, l'avenir de la chirurgie cardiaque paraissait menacé. Le succès des stents conduisait les cardiologues interventionnels les plus actifs à prédire de façon un peu provocatrice la fin de la chirurgie des artères coronaires. L'avènement des techniques percutanées de remplacement ou de réparation valvulaire devait tarir le recrutement des services de chirurgie cardiaque. Ces mêmes techniques percutanées devaient remplacer les interventions les plus pratiquées pour la correction des anomalies congénitales les plus simples. Enfin, toujours ces mêmes techniques non invasives, s'attaquant avec succès aux lésions les plus complexes de l'aorte, allaient révolutionner

la prise en charge des anévrysmes et des dissections de l'aorte. La chirurgie cardiaque devrait alors se limiter à la prise en charge des situations les plus sévères, relevant éventuellement de la greffe cardiaque.

Ces prédictions de toute évidence ne se concrétisent pas. Les techniques interventionnelles ont en fait trouvé leur place, en complémentarité des techniques chirurgicales, permettant ainsi à des patients qui n'auraient jamais été adressés pour une intervention majeure de bénéficier d'un traitement efficace. Les indications respectives reposent désormais sur les résultats d'études rigoureuses [1-3]. Le niveau d'activité des services de chirurgie cardiaque reste stable. Seules ont changé la typologie des malades et les techniques utilisées.

L'évolution de la chirurgie cardiaque

Les malades confiés au chirurgien sont aujourd'hui plus âgés, présentant des cardiopathies plus avancées, plus souvent valvulaires et insuffisants cardiaques que coronariens, surtout plus souvent porteurs de pathologies associées. Les techniques utilisées ont également changé, tant pour l'anesthésie, avec une attention plus grande portée au contrôle de la douleur post-opératoire, à l'épargne sanguine que pour les techniques chirurgicales elles-mêmes.

Les techniques de chirurgie par les petits orifices trouvent leur place, notamment dans le domaine de la

chirurgie de réparation mitrale. La technique de plastie mitrale proposée il y a une dizaine d'années par Hugo Vanermen, comprenant une CEC mise en place par voie percutanée, un clampage aortique par voie transthoracique, un abord de la mitrale par mini thoracotomie droite sous contrôle vidéo-scopique, est désormais utilisée en France, comme à Lyon ou Marseille, de façon routinière, avec les mêmes résultats spectaculaires qu'en Belgique : les suites opératoires sont beaucoup plus simples et plus courtes qu'au décours d'une réparation mitrale après sternotomie, avec une réparation de qualité strictement identique. La technique peut ainsi être considérée aujourd'hui comme le *gold standard* de la réparation mitrale. Certes, cela impose au chirurgien cardiaque l'effort d'une formation spécifique aux techniques de thoracoscopie, ce qui pour les nouveaux venus dans la spécialité ne devrait pas poser de grand problème.

En revanche, les techniques de chirurgie coronaire à cœur battant n'ont pas connu ces dernières années la progression que l'on pouvait attendre. Moins de 20 % des patients opérés pour pontage aorto-coronaire sont opérés aujourd'hui à cœur battant. On peut s'interroger sur cette adoption difficile d'une technique qui théoriquement contribue à réduire l'agression chirurgicale et apparaît nettement moins coûteuse pour la société. En réalité, il semble bien que très peu de chirurgiens ont su mettre en place ce type de technique et réunir les compétences requises dans la surveillance anesthésique des malades. L'étroite collaboration entre le chirurgien et l'anesthésiste, avec notamment

la parfaite compréhension par celui-ci des problèmes posés par la chirurgie à cœur battant est en effet difficilement réalisable dans le contexte hospitalier français actuel.

Il est intéressant d'observer qu'une technique peu invasive comme celle utilisant le télémanipulateur retrouve aujourd'hui un regain d'intérêt. La chirurgie dite "robotique" qui avait débuté dans les années 90 en chirurgie cardiaque (fermeture de CIA, pontage coronaire à cœur battant et à thorax fermé, chirurgie de réparation mitrale) a connu un essor considérable dans les autres spécialités et notamment en urologie, en chirurgie digestive, en gynécologie et en ORL. Alors qu'elle se développait dans ces diverses spécialités, la plupart des groupes de chirurgie cardiaque impliqués à l'époque dans cette innovation majeure a abandonné la pratique, et cela pour des raisons diverses. Pour notre équipe, le regret de ne pouvoir faire une chirurgie aussi fine et précise que dans les techniques conventionnelles [4]. Pour d'autres, le coût exorbitant des équipements et des matériels à usage quasi unique indispensables. Pour d'autres enfin, l'absence du bénéfice réel pour le patient en terme de taux de complication postopératoire.

En réalité, quelques équipes ont persévéré et développé une activité de chirurgie robotique soutenue. Le plus bel exemple dans le monde est celui du groupe de Gao, à l'hôpital militaire de Pékin [5]. L'activité de ce groupe est considérable : plus de 1 000 malades opérés avec le "robot", bénéficiant de pontages à cœur battant et thorax fermé, de réparation ou de remplacement mitral, de fermeture de CIA et de CIV, d'excision de tumeurs intracardiaques. Ce niveau soutenu d'activité a permis de montrer divers points essentiels au succès : le travail en équipe stable, la nécessité d'une formation spécifique et prolongée de tous les éléments de

l'équipe, incluant les personnels anesthésiques, un haut niveau d'activité indispensable à la qualité du résultat. L'analyse des résultats révèle ainsi que les résultats optimaux ne sont obtenus qu'après plus de 100 procédures, mais que ces résultats répondent vraiment aux attentes de la chirurgie peu invasive : des délais de séjours en unité de soins postopératoires inférieurs à 24 heures, sans complication. Cette expérience chinoise est depuis peu reproduite dans d'autres pays comme aux États-Unis [6]. Elle pose vraiment le problème de la reprise de cette activité en Europe.

Chirurgie ou technique percutanée ?

Les relations entre médecins cardiologues et chirurgiens ne reposent plus sur une compétition autour du malade ou une méfiance mutuelle. De grandes études médicochirurgicales ont été réalisées de façon très consensuelle et les recommandations qui en sont issues publiées à la fois dans les journaux médicaux et chirurgicaux. Les très belles études comme l'étude SYNTAX [1] pour la chirurgie des artères coronaires, l'étude PARTNER [3] pour les valves aortiques percutanées, l'étude EVEREST [7] pour les techniques de plastie mitrale par cathétérisme ont permis de clarifier les indications et les résultats à moyen terme de ces diverses techniques, conduisant à des recommandations précises par les sociétés savantes des deux spécialités. En fait, récemment, un bon nombre d'études ont porté sur l'analyse des pratiques dans la vraie vie, aussi bien pour les malades admis en urgence que pour les malades stables. Il semble bien que la décision collégiale ne soit pas la règle, que bon nombre de patients relevant d'une méthode sont dirigés vers une autre technique sans qu'il soit possible de comprendre les raisons de ces entorses aux recommandations.

De la même manière, le registre France 2 qui répertorie l'activité de pose de valves aortiques percutanées en France relève que bon nombre de patients reçoivent ce traitement alors qu'ils ne présentent pas les critères retenus par les sociétés savantes [8] : soit trop âgés et porteurs de comorbidités responsables d'une espérance de vie de moins d'une année, soit au contraire patients ne présentant pas de contre-indication à la chirurgie pour lesquelles la technique percutanée est choisie par le patient pour des raisons de confort. Malgré les recommandations sans cesse renouvelées, les *heart team*, les *valve team* semblent bien difficiles à mettre en place et le respect des recommandations inconstant.

L'assistance et le remplacement cardiaque

Ces derniers mois, le monde de l'assistance circulatoire a connu des changements importants : d'un côté, le développement de techniques dites peu invasives, d'un autre côté le renouveau du cœur artificiel.

Trente ans d'expérience de l'assistance circulatoire par dérivation ventriculaire ont permis aux réanimateurs de disposer de techniques d'assistance circulatoire pour le sauvetage des malades en état de choc irréversible (la CEC périphérique rebaptisée UMAC pour Unité mobile d'Assistance Circulatoire, l'ECLS pour *Extracorporeal Circulatory and Lung Support*, l'assistance mono- ou biventriculaire utilisant des pompes pulsatiles ou des pompes à débit continu). Les résultats sont particulièrement gratifiants puisque des taux de survie compris entre 50 et 75 % sont désormais atteints. Ces techniques permettent la correction du choc cardiogénique, la survie du malade dans l'attente de la récupération de la fonction ventriculaire native, la transplantation cardiaque ou le recours à des

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

techniques d'assistance ventriculaire très prolongées comme les ventricules gauches d'assistance implantés. Ces techniques sont aujourd'hui bien maîtrisées et utilisées dans la majeure partie des centres de cardiologie.

Ces progrès dans le domaine de l'assistance permettent également de proposer l'assistance ventriculaire gauche implantée à des malades stables en insuffisance cardiaque sévère, mal contrôlée par le traitement médicamenteux. L'expérience totale devient importante puisque plus de 16 000 malades ont bénéficié de l'implantation d'un HeartMate II; près de 10 000 d'un HeartWare. Le niveau d'expérience varie beaucoup d'un pays à l'autre, allant de 17 implantations par million d'habitants aux États-Unis à 9 en Allemagne et moins de 5 en France.

La tendance est à l'implantation plus précoce, bien avant le stade de la cachexie cardiaque et par minithoracotomies, pour réduire encore davantage l'agression chirurgicale. Les durées de vie confortable avec de tels systèmes dépassent les 5 ans, sans dysfonction de pompe (**fig. 1**). Les problèmes persistants restent, malgré un progrès certain, le risque infectieux, le risque d'emboli-

sation malgré le traitement anticoagulant. Ces dispositifs permettent l'attente très prolongée de la greffe cardiaque quand celle-ci est indiquée ou une vie acceptable chez les patients trop âgés pour être greffés ou porteurs de contre-indication à la greffe. Certains, particulièrement optimistes mais pas toujours les plus actifs dans le domaine, commencent à parler de ces systèmes d'assistance comme des alternatives crédibles à la greffe cardiaque [9]. Les chiffres cependant montrent que le recul au-delà de 2 ans reste insuffisant, et surtout que la qualité de la vie d'un greffé cardiaque est encore très supérieure à celle d'un malade porteur d'un système d'assistance [10].

Plusieurs innovations dans l'assistance circulatoire sont intéressantes à relever: le système TANDEM qui réalise une dérivation entre l'oreillette gauche et l'artère fémorale par voie percutanée, le système Impella (2,5 litres et 5,0 litres) qui réalise une décharge directe du ventricule gauche sont en réalité des systèmes mis au point il y a longtemps pour lesquels des efforts marketing importants sont à nouveau réalisés. Aucun de ces systèmes n'apparaît suffisant chez les malades les plus graves. Le système BJUT (pour

Beijing University of Technology) lui, au contraire, représente une véritable percée technologique: un champ magnétique très puissant active une turbine implantée en position aortique. Cela permet d'éviter tout connecteur percutané, donc supprime tout risque infectieux. L'absence totale de tout point de contact réduit le risque thromboembolique et le risque de dysfonction mécanique (**fig. 2**). Cette pompe est cependant encore au stade de l'évaluation chez l'animal [11].

L'événement le plus important a bien été la première utilisation en clinique humaine du cœur artificiel CARMAT. Cet événement, annoncé depuis longtemps, a généré un enthousiasme tout à fait considérable dans la grande presse, le grand public et les milieux économiques et politiques. Le mythe du cœur artificiel disponible pour tout le monde semble être devenu une réalité. L'impact de cette avancée de la technologie française est présenté comme devoir être considérable en termes de développement industriel et médical. Les promoteurs parlent d'un marché de plus de 15 milliards d'euros! Il peut être intéressant de faire un rappel historique et d'évoquer l'enthousiasme malheureusement vite

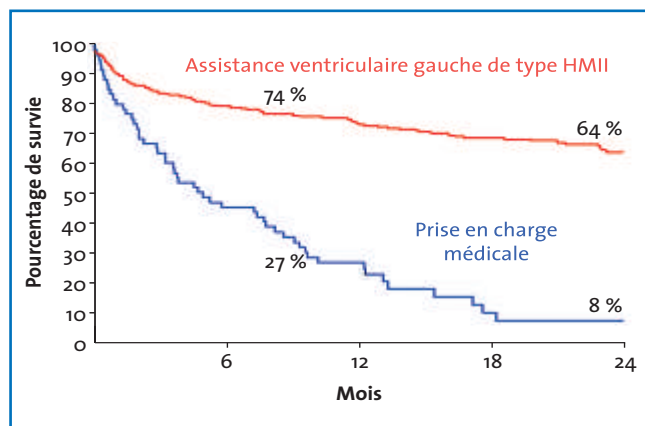


FIG. 1: Les courbes de survie actuarielle de patients en insuffisance cardiaque terminale traités médicalement (étude REMATCH) ou ayant reçu un ventricule d'assistance ventriculaire gauche de type HeartMate II (HMII) illustrent bien l'importance du progrès réalisés depuis 15 ans.

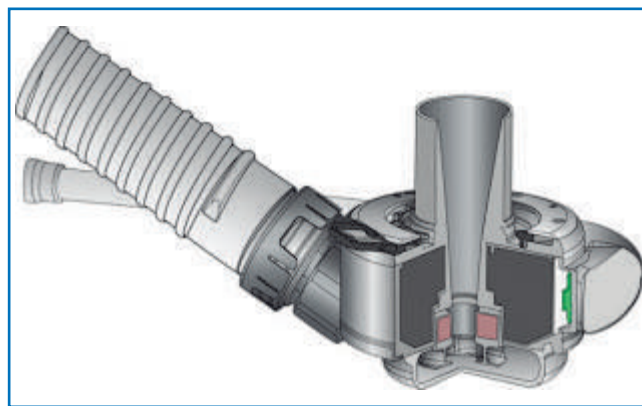


FIG. 2: Diagramme de la nouvelle pompe à débit continu pour assistance ventriculaire gauche implantable de type HeartMate III dont l'évaluation clinique a commencé en Europe en 2014. Le rotor flotte dans un champ magnétique. L'absence de point de contact permet d'espérer une réduction du risque thromboembolique.



Fig. 3. Le grand public s'est toujours passionné pour le cœur artificiel. En 1983 pour le Jarvik et son chirurgien W. de Vries à Salt Lake City (A). En 2001 pour le AbioCor aux États Unis (B), en 2014 pour le Carmat en France (C).

déçu que tout nouveau cœur artificiel a déclenché dans le public (*fig. 3*).

Les spécialistes de l'assistance circulatoire sont plus réservés. Les besoins sont en réalité très inférieurs à ce qui est annoncé par les promoteurs. L'expérience de l'assistance circulatoire montre que l'essentiel des vrais besoins en technique d'assistance ou de suppléance est bien couvert. En effet, le nombre des patients en insuffisance cardiaque terminale est certes tout à fait considérable, mais la plus grande partie d'entre eux présentent des contre indications à une intervention chirurgicale majeure (âge trop avancé, stigmates sévères de l'insuffisance cardiaque prolongée notamment au niveau du foie, du rein, des masses musculaires, comorbidités, environnement social et familial peu favorable à la prise en charge prolongée d'un malade très dépendant). L'analyse de l'activité dans l'assistance ventriculaire montre en effet l'importance de la sélection rigoureuse des candidats. Il est intéressant par ailleurs d'observer que les études récentes ont montré que la très grande majorité des patients en insuffisance cardiaque terminale en réalité ne bénéficiaient pas d'un trai-

tement optimal : tri ou quadri-thérapie, réadaptation à l'effort...

Les problèmes qui avaient, au début des années 2000, conduit à l'abandon des programmes de développement des cœurs artificiels n'ont pas reçu, à ce jour, de solutions définitives : le volume et le poids de la prothèse restent très largement excessif, exposant au risque de compression auriculaire et pulmonaire, donc de problèmes de remplissage et de complications infectieuses pulmonaires. L'alimentation de la prothèse reste toujours extracorporelle, imposant le recours au câble percutané, source de problèmes infectieux et menacé de traumatismes et maintenant le patient dans un état de grande dépendance. Le risque thromboembolique à long terme reste à évaluer, même si le revêtement original du sac ventriculaire et le choix de bioprothèse permettent d'espérer une meilleure tolérance. Le mode de régulation du fonctionnement de la prothèse, présenté comme original, lui aussi doit être validé par une évaluation clinique précise.

Des craintes apparaissent sur certains choix technologiques comme celui de matériaux bioprothétiques :

la durabilité de ce type de matériau dans un tel contexte reste à évaluer, sachant qu'il a été démontré que ces mêmes prothèses valvulaires subissaient une accélération des processus de dénaturation dans les ventricules d'assistance du fait des contraintes hémodynamiques particulières et de la formidable explosion inflammatoire induite autour de la prothèse. Le type de complications observées avant le décès (insuffisance rénale requérant la dialyse prolongée, insuffisance ventilatoire) et la nécessité d'une réanimation lourde et prolongée confirment les craintes quant à la capacité d'un malade très fragile à supporter une intervention lourde.

Enfin, le mode du décès, par arrêt brutal et inopiné de la prothèse inquiète et conduit à mettre en doute la valeur des tests de fatigue et de durabilité, effectués dans la phase d'évaluation préclinique, et questionne la fiabilité de la prothèse elle-même. Au total, cette expérience confirme une fois de plus la grande difficulté de la mise au point et de l'évaluation d'un nouveau dispositif médical majeur et fait s'interroger sur le battage médiatique prématuré et trompeur qui a conduit à soulever autant

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

d'espoir dans la population générale et chez les investisseurs.

Le projet CARMAT connaît peu de concurrents. La société AbioCor, à l'origine d'une prothèse cardiaque également innovante, a pratiquement renoncé devant l'observation de la survenue des complications que l'on pouvait craindre et les incertitudes quant à la réalité du marché du cœur artificiel.

Le projet allemand ReinHart est très intéressant car développé à la fois par un chirurgien particulièrement expert dans l'utilisation des systèmes d'assistance circulatoire et des cœurs artificiels et un groupe d'ingénieurs particulièrement innovants. Nettement moins volumineux, au mode de régulation plus simple, cette prothèse devrait être mieux tolérée et moins exposée au risque de dysfonction.

Les projets japonais ont été interrompus d'autant plus facilement que l'utilisation des ventricules d'assistance paraît suffisante pour couvrir les besoins rai-

sonnables, et que le problème du *mis-match* taille du malade/prothèse est plus sévère encore dans la population japonaise.

Enfin, la Chine, très soucieuse du rapport coût/efficacité des technologies modernes, s'est concentrée sur le développement de ventricules d'assistance ventriculaire domestiques [11].

Bibliographie

1. DAVIERWAKALA P, MOHR F *et al.* Five years after the Syntax trial : what have we learnt ? *Eur J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013;44:1-3
2. KODALI S, WILLIAMS M, SMITH C *et al.* Two years outcomes after transcatheter or surgical aortic valve replacement. *NEJM*, 2012;366:1686-1695
3. SVENSSON LG, TUZCU M, KAPADIA S *et al.* A comprehensive review of the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013;145: S11-6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.11.051
4. LOISANCE D, LOBONTIU A, NAKASHIMA K *et al.* Computer-assisted coronary surgery: Lessons from an initial experience Interactive. *J Cardiothorac Thorac Surg*, 2005;4:38-401
5. GAO C., WANG Y, WANG G *et al.* Robotic cardiac surgery. *Springer*, 2013.
6. HALKOS M, LIBERMAN H, DEVEDEDDY C *et al.* Early clinical and angiographic outcomes after robotic-assisted coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014;147:179-185
7. MAURI L, FOSLER E, GLOWER DD EVEREST II investigators. Four years results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J Am Coll Card*, 2013;62:317-328.
8. YATES M, SOPPA G, VALENCIA O *et al.* Impact of the European Society of Cardiology and European Association of Thoracic and cardiovascular Surgery guidelines on myocardial reperfusion on the activity of percutaneous interventions and coronary artery bypass for stable coronary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014;147:606-610.
9. WESTABY S *et al.* Cardiac transplant or continuous flow blood pump. A contemporary evidence. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013;145:24-31.
10. FLINT K, MATLOCK D, SUNDARESWARAN K *et al.* Preoperative health status and outcomes after continuous flow left ventricular assist device implantation. *J Heart and Lung Transpl*, 2013;32:1249-1254.
11. GU K, CHANG Y, GAO B *et al.* The development of artificial heart in China: present, opportunities and challenges. *Eur J Thorac Cardiovasc Sur*, 2014;46:179-185.

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

Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) 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, insuffisance cardiaque (classe NYHA $\geq$ II), diabète, hypertension artérielle.

MA PRIORITÉ,
ME PROTÉGER

VOYAGE
EN ITALIE

MARIAGE
DE MON FILS

MON
ANNIVERSAIRE

ALLER
AU THÉÂTRE

Avant de prescrire, consultez la place
dans la stratégie thérapeutique
sur www.has-sante.fr

Pradaxa[®]
dabigatran etexilate

Une protection démontrée

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET FORME PHARMACEUTIQUE* : Pradaxa 110 mg et Pradaxa 150 mg, gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE*** : Chaque gélule contient 110 ou 150 mg de dabigatran etexilate (sous forme de mésilate). Excipient(s) à effet notoire : colorant jaune orangé (E110). **DONNÉES CLINIQUES : Indications thérapeutiques** : Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes 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 ; insuffisance cardiaque (classe NYHA $\geq$ II) ; diabète ; hypertension artérielle. **Posologie et mode d'administration*** : **Posologie** : La dose quotidienne recommandée est de 300 mg (1 gélule de 150 mg deux fois/jour). Le traitement doit être poursuivi au long cours. En cas d'intolérance au dabigatran, les patients doivent être prévenus de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin traitant afin de passer à d'autres alternatives thérapeutiques adaptées pour la prévention de l'AVC et de l'ES associée à une fibrillation atriale. Populations particulières : *Sujets âgés, patients présentant un risque hémorragique, insuffisance rénale, administration concomitante de Pradaxa et des inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine (P-gp) (amiodarone, quinidine ou vérapamil), poids, sexe, insuffisance hépatique, passage de Pradaxa à un anticoagulant par voie parentérale, passage d'un anticoagulant par voie parentérale à Pradaxa, passage de Pradaxa aux antagonistes de la vitamine K (AVK), passage des AVK à Pradaxa, cardioversion, population pédiatrique, dose oubliée.* **Mode d'administration** : Les gélules de Pradaxa peuvent être prises avec ou sans aliments. Elles doivent être avalées entières avec un verre d'eau pour faciliter la distribution dans l'estomac. Les patients doivent avoir pour instruction de ne pas ouvrir les gélules, car cela pourrait augmenter le risque de saignement. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique « Liste des excipients » ; Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) (Cf « Posologie et mode d'administration ») ; Saignement évolutif cliniquement significatif ; Lésion ou maladie jugée à risque significatif de saignement majeur. Ceci s'applique à une ulcération gastrointestinale en cours ou récente, à la présence de néoplasies malignes à haut risque de saignement, à une lésion cérébrale ou rachidienne récente, à une intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, à une hémorragie intracrânienne récente, aux varices œsophagiennes connues ou suspectées, aux malformations artérioveineuses, à un anévrisme vasculaire ou à une anomalie vasculaire majeure intracrânienne ou intracérébrale ; Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, apixaban, etc), sauf dans les circonstances particulières de changement de traitement anticoagulant (Cf « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (Cf « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ») ; Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie ; Traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédarone (Cf « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant (Cf « Propriétés pharmacodynamiques »). **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*** : Insuffisance hépatique ; Risque hémorragique ; Administration de fibrinolytiques pour le traitement des AVC ischémiques aigus ; Interactions avec les inducteurs de la P-gp ; Actes chirurgicaux et interventions : *Phase pré-opératoire, rachianesthésie/anesthésie péridurale/ponction lombaire, phase post-opératoire* ; Patients à haut risque de mortalité chirurgicale et présentant des facteurs de risque intrinsèques d'événements thromboemboliques ; Infarctus du myocarde ; Colorants. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*** : Anticoagulants et antiagrégants plaquettaires ; Interactions liées au profil métabolique du dabigatran etexilate et du dabigatran ; Interactions avec des transporteurs : *inhibiteurs de la P-gp, inducteurs de la P-gp, autres médicaments ayant une incidence sur la P-gp, substrats de la P-gp* ; Traitement concomitant avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) ou des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) ; pH gastrique. **Fécondité, grossesse et allaitement***. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*** : Au total, 22 % des patients présentant une fibrillation atriale traités pour la prévention de l'AVC et de l'ES (traitement à long terme allant jusqu'à 3 ans) ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenant au total chez 16,5 % des patients présentant une fibrillation atriale traités en prévention de l'AVC et de l'ES. Bien que de fréquence faible dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à un handicap, à une menace du pronostic vital, voire même à une issue fatale. **Surdosage***. **Propriétés pharmacodynamiques*** : Groupe pharmacothérapeutique : antithrombotique, inhibiteurs directs de la thrombine. **Propriétés pharmacocinétiques***. **Données de sécurité précliniques***. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES***. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Pradaxa 110 mg, gélules : (60 x 1 gélule) : EU/1/08/442/007 - CIP 34009 385 262 0 2 - Prix : 75,78€ / CTJ : 2,53€. Pradaxa 150 mg : (60 x 1 gélule) : EU/1/08/442/011 - CIP 34009 419 453 8 0 - Prix : 75,78€ / CTJ : 2,53€. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **Liste I**. Boîtes de 60 x 1 gélule : Remboursées Sec. Soc à 65 % - Agréé collect. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : Pradaxa 110 mg : 18 mars 2008 ; Pradaxa 150 mg : 01 août 2011. Date du dernier renouvellement : 17 janvier 2013. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 18 décembre 2013. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Boehringer Ingelheim International GmbH, D-55216 Ingelheim am Rhein, Allemagne. Représentant local : Boehringer Ingelheim France, 14 rue Jean Antoine Baïf, 75013 Paris. Centre d'informations : 12 rue André Huet 51100 Reims - **Centre d'informations** : 03 26 50 45 33. **Pharmacovigilance** : 03 26 50 47 70. *Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> ou sur demande auprès du Laboratoire. **Pradaxacommunes_FA110-150-MLA-030614-v1.doc**