



Le billet du mois de François Diévert

Le TAVI aujourd'hui et demain : le point sur la prothèse CoreValve

Le vin est-il bon pour le cœur ?

Stimulation cardiaque sans sonde

L'électrocardiogramme du jeune sportif

Intérêt de l'échocardiographie dans l'hypertension pulmonaire (HTP)



**Toute l'équipe de Réalités Cardiologiques
vous souhaite de très bonnes fêtes de fin d'année**

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

Pradaxa[®]
dabigatran etexilate

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

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 noradrénaline (IRNA) ; 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**.

BILLET DU MOIS



→ F. DIÉVERT

Clinique Villette, DUNKERQUE.

Les anticoagulants directs dans la “vraie vie”...

“Si nous étions tous des héros, il n’y aurait personne sur le bord du trottoir pour nous regarder défilier”. ~ Will Rogers

Seuls des essais thérapeutiques contrôlés permettent de juger de l’apport respectif pour la pratique clinique des anticoagulants oraux directs (AOD), antérieurement dénommés nouveaux anticoagulants oraux (NACO) et des antagonistes de la vitamine K (AVK). À l’issue de ces essais, des AOD peuvent être autorisés à être prescrits si les agences d’enregistrement estiment qu’ils sont d’un apport utile à la pratique par rapport aux stratégies existantes.

Dans la prise en charge de la fibrillation atriale (FA), des essais thérapeutiques contrôlés ont ainsi permis de quantifier les apports respectifs des divers AOD par rapport aux AVK. Selon les essais, les molécules et leurs doses, plusieurs éléments ont pu être mis en évidence :

- globalement, dans tous les essais et quelle que soit la dose évaluée, les AOD n’ont pas, selon les critères prédéfinis, été inférieurs aux AVK pour réduire le risque d’AVC et d’embolie systémique. Certains AOD ont même été supérieurs aux AVK dans certains essais et sur certains critères ;
- globalement, et quels que soient l’AOD et sa dose, les AOD permettent de réduire le risque d’AVC hémorragique de façon substantielle par rapport aux AVK ;
- globalement, les AOD ont plutôt tendance à augmenter le risque d’hémorragie digestive, effet plus marqué pour certaines molécules que pour d’autres ;
- lorsqu’ils sont utilisés à dose dite élevée voire “normale” et par rapport aux AVK, deux AOD (apixaban et edoxaban) réduisent les hémorragies majeures de façon significative, les deux autres AOD n’ayant pas d’effet significatif sur ce critère ;
- lorsque le dabigatran et l’edoxaban sont utilisés à faible dose, ils réduisent significativement le risque d’hémorragies majeures sans augmenter significativement le risque d’hémorragie digestive.

Au terme de ces évaluations, on sait donc ce que l’on peut attendre de l’utilisation d’un AOD, et l’on sait que dans certaines situations cliniques – conformément au protocole de l’étude (comme pour le rivaroxaban, l’apixaban et l’edoxaban) ou conformément à des hypothèses *a posteriori* (cas du dabigatran) – il faudra réduire la dose de l’AOD ou ne pas l’employer notamment lorsqu’il y a une insuffisance rénale évoluée et/ou une prothèse valvulaire cardiaque mécanique.

Les choses pourraient être simples, mais les agences d’enregistrement demandent à ce que les risques associés à l’utilisation de ces médicaments en pratique clinique soient régulièrement évalués. Et, ainsi, la vie des AOD est rythmée par la présentation et la publication de nombreux registres. Ces registres sont qualifiés par certains d’études dans la “vraie vie” ou dans la “vie réelle”. Au-delà du paradoxe de ces formules laissant à penser qu’il y aurait aussi une “fausse vie” ou “une vie irréelle”, on comprend que cette expression suggère que les essais cliniques seraient une situation artificielle qui ne refléterait pas l’effet “réel” des traitements. En reprenant cette terminologie “convenue”, la question qui résulte de cette approche est : la “vraie vie” nous renseigne-t-elle vraiment sur l’effet réel d’un traitement ? La réponse est simple car elle est contenue dans les critères d’enregistrement d’une molécule : si l’évaluation dans “la vie réelle” permettait de démontrer l’apport effectif d’un traitement, un bon registre avec quelques milliers de patient devrait permettre à une molécule d’avoir un enregistrement pour être utilisée sans avoir à passer par l’étape des essais cliniques. Or, il n’en est rien, les agences demandent des études dans la vraie vie mais ne se fient qu’aux études dans la... “fausse vie”. Quels renseignements et quels enseignements peut-on alors obtenir des registres ?

BILLET DU MOIS

Les registres dans la “vie réelle”

Paradoxe des études dans “la vraie vie”, comme on peut le constater avec une partie de l’actualité des AOD : les registres peuvent avoir des résultats contradictoires. Tantôt ils indiquent que les AOD sont associés à un risque hémorragique moindre tantôt à un risque équivalent et même récemment qu’ils seraient associés à un risque hémorragique supérieur à celui associé à l’utilisation des AVK... dans la “vie réelle”.

L’objectif de cet article est double : tenter de montrer, en utilisant des considérations générales simples, que les résultats des registres peuvent être naturellement discordants, à la fois entre eux et par rapport à ce qui est observé dans les essais thérapeutiques contrôlés, et rappeler qu’un registre (même s’il a inclus plusieurs dizaine de milliers de patients) ne peut pas permettre de connaître l’effet réel d’un traitement, seul l’essai thérapeutique contrôlé le permet. Le registre renseigne sur les incidences d’événements associés à l’utilisation par les médecins et les patients d’un traitement particulier : il ne permet pas de juger de la relation de causalité entre ce qui est observé et l’effet spécifique d’un traitement, notamment de l’effet d’un traitement particulier par rapport à un autre.

De quelques registres

Le 02 juillet 2014, en France, l’ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament) et la CNAM (Caisse nationale d’assurance maladie) ont présenté à la presse les résultats de deux études concluant que les AOD ne sont pas associés à un risque hémorragique supérieur à celui des AVK dans leur utilisation dans “la pratique réelle”. Ces deux études ont été réalisées à partir des données du SNIIRAM (Système

national d’information inter-régimes de l’Assurance maladie) et des données d’hospitalisation du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d’information).

Dans le préambule de la publication d’une des deux études il est indiqué : *“La balance bénéfice/risque en « vie réelle » des nouveaux anticoagulants oraux, dabigatran et rivaroxaban, est encore mal connue. En particulier, la question d’un surrisque hémorragique versus antivitamines K (AVK) ajouté à celui d’infarctus du myocarde (IDM), dans le cas du dabigatran, font l’objet d’une surveillance renforcée.”*

Une des deux études, dénommée NACORA (nouveaux anticoagulants oraux et risques associés) a été réalisée par la CNAM. Elle a calculé les incidences d’hémorragies majeures chez 71 589 nouveaux utilisateurs d’AOD (dabigatran et rivaroxaban) ou d’AVK. Les auteurs concluent *“Aucun excès de risque hémorragique ou de thrombose artérielle n’a été mis en évidence avec les nouveaux anticoagulants oraux sur la période de l’étude : 3 mois”*.

L’autre étude a évalué les incidences d’événements cliniques chez 9 520 patients ayant changé de traitement, c’est-à-dire étant passés d’un AVK à un AOD, et les ont comparées à celles de 15 300 patients étant restés sous AVK. Et le directeur de la stratégie de l’ANSM, de conclure : *“Le risque hémorragique est comparable dans les deux groupes (0,6 %), tout comme celui des infarctus et des accidents vasculaires cérébraux. Il faut cependant rester prudent, notamment car la période de suivi n’est que de quatre mois, ce qui est assez court et les résultats ne reflètent que ce qui s’est passé au début de la commercialisation des AOD”*.

Mais, alors que tout semblait aller simplement et que les principaux registres publiés étaient relativement concor-

dants, voici qu’en novembre paraissent dans deux revues nord-américaines des études qui indiquent toutes deux que l’utilisation du dabigatran est associé à un risque hémorragique plus important que celle des AVK *“in the real-world use”*. Les auteurs précisent que ces données sont contradictoires avec celles d’une étude nord-américaine récente effectuée par la FDA (Food and Drug Administration), l’étude Mini-Sentinel, qui avait permis à la FDA de rassurer tant les praticiens que les patients. Cette contradiction entre les résultats de ces registres serait liée pour les auteurs d’une des études de novembre au fait que les chercheurs de la FDA n’ont pas effectué d’ajustements de leurs résultats en fonction des caractéristiques des patients, ce qui a biaisé les résultats.

On voit donc à la lecture de ces quelques lignes apparaître plusieurs notions : celle de résultats différents entre les registres et les essais cliniques, celle de résultats différents entre les registres et la notion principale, celle d’ajustement. En quoi les registres ne refléteraient-ils pas l’effet réel des traitements ? Et en quoi, les ajustements permettraient-ils de mieux les apprécier ?

L’effet Will Rogers

Will Rogers (1879-1935) était un comédien américain qui aurait un jour prononcé cette phrase : *“When the Okies left Oklahoma and moved to California, they raised the average intelligence level in both states”*, ce qui veut dire “quand des habitants de l’Oklahoma ont quitté cet état pour aller en Californie, ils ont fait augmenter le niveau moyen d’intelligence des deux États”.

Ce paradoxe, probablement destiné à faire sourire, peut surprendre ; mais il peut s’expliquer de façon simple avec une analogie. Prenons deux séries de chiffres où chaque chiffre représente,

par exemple, le patrimoine moyen en millions d'euros de 5 personnes: la série A est composée des chiffres 1, 2, 3, 4, 5 et la série B est composée des chiffres 6, 7, 8, 9 et 10. La moyenne des patrimoines des personnes de la série A est donc de 3 millions d'euros, celle des personnes de la série B de 8 millions d'euros. Maintenant, imaginons que la personne 6 de la série B rejoigne les personnes de la série A, la moyenne des patrimoines de chaque série va augmenter: elle sera de 3,5 pour la série A et de 8,5 pour la série B. Et ainsi, le déplacement d'une seule personne d'un groupe à l'autre a fait augmenter la moyenne des patrimoines de chaque groupe.

Ce qui pouvait donc faire sourire dans la déclaration de Will Rogers était de supposer que c'étaient les habitants les moins intelligents de l'Oklahoma qui en étaient partis pour rejoindre un État où le niveau d'intelligence était encore plus faible qu'en Oklahoma...

Qu'en est-il en médecine ?

Comment "sur le papier" améliorer le pronostic cardiovasculaire (CV) des patients en prévention primaire et secondaire? Prenons une cohorte constituée de patients en prévention secondaire et une autre constituée de patients en prévention primaire et définissons les patients de prévention secondaire comme ceux ayant eu un événement CV. En théorie, l'espérance de vie sans événement CV sera plus longue dans le groupe de prévention primaire que dans celui de prévention secondaire. Remarquons que pour établir une potentielle causalité entre le pronostic et la survenue d'un événement CV préalable, il faut que hors antécédent d'événements CV, les deux populations soient comparables notamment en termes d'âge, de sexe, de comorbidités, de traitements associés... D'où la nécessité d'un ajustement ou éventuellement d'appariements.

Maintenant, modifions un seul paramètre et déplaçons la frontière entre prévention primaire et secondaire à l'existence de plaques d'athérome au niveau des carotides, qu'il y ait eu ou non un événement CV. Une partie des patients définis comme étant en prévention primaire dans la première définition va migrer de ce groupe vers celui de prévention secondaire. Comme ces patients avec plaque d'athérome ont un risque intermédiaire d'événements CV, situé entre le risque des patients en prévention primaire sans plaque d'athérome et celui des patients de prévention secondaire avec antécédent d'événements, l'effet de ce changement va augmenter l'espérance de vie moyenne sans événements CV dans les deux groupes.

Il en est de même par exemple, lorsque l'on inclut dans l'évaluation du pronostic de patients ayant un cancer, la cohorte des patients dépistés par une nouvelle méthode à un stade très précoce: l'espérance de vie des patients cancéreux augmente et celle des patients sans cancer de même.

Qu'en est-il pour le problème qui nous préoccupe, celui de l'évaluation en "vie réelle" des événements associés à l'utilisation des AOD?

Dans un essai thérapeutique contrôlé, l'ensemble d'une cohorte incluse est randomisée au hasard en deux groupes et tout est fait pour que ces groupes soient homogènes et strictement comparables, c'est là l'utilité de la randomisation aléatoire. Si le nombre de patients et d'événements sont suffisamment élevés, ce qui permet d'éviter des résultats imputables uniquement aux fluctuations aléatoires d'échantillon, l'incidence moyenne des événements d'un groupe sera similaire à l'incidence moyenne de celle de l'autre groupe. Faisons en sorte maintenant qu'un groupe reçoive le traitement de référence et l'autre le traitement à l'étude. Moyennant certaines mesures (double aveugle, placebo...) s'il est constaté une

différence significative entre les deux groupes comparés dans l'incidence d'un événement préétabli, celle-ci sera imputable à une différence d'effet clinique entre les deux traitements.

Il en est ainsi lorsque l'on compare par exemple un AVK à un AOD: s'il est observé une moindre incidence des événements hémorragiques majeurs dans le groupe ayant reçu l'AOD, il pourra être conclu que les AOD réduisent le risque d'hémorragies majeures, non pas par rapport à leur non utilisation, mais bien par rapport à l'utilisation d'un AVK.

Dès lors que le risque d'hémorragies est moindre avec un AOD qu'avec un AVK, il est tentant et il est même proposé d'utiliser des AOD plutôt chez des patients à risque hémorragique élevé. Et c'est bien ce qui semble être le cas en pratique. En effet, en France, dans la publication d'une des deux études de la CNAM ayant comparé 3 cohortes (une de 12 403 patients recevant du dabigatran, une de 10 436 patients recevant du rivaroxaban et une de 48 750 patients recevant un AVK) il est écrit: "*Les résultats de cette étude montrent une prescription préférentielle des doses de NACO, faibles ou fort, en fonction des caractéristiques des patients et en particulier de leur risque hémorragique de base; les patients débutant un traitement par faibles doses de NACO (dabigatran 75/110 mg notamment et rivaroxaban 10/15 mg) étant plus âgés et globalement plus à risque (hémorragique ou thrombotique artériel) que ceux débutant un AVK ou les fortes doses (dabigatran 150 mg et rivaroxaban 20 mg).*"

Ainsi, en "vie réelle", il est probable qu'une partie des patients traités par un AVK ou un AOD le sera en prenant en compte leur risque hémorragique de base. Dès lors, les patients traités par un AOD ont théoriquement une probabilité plus importante d'être à risque hémorragique plus élevé que ceux traités par un

BILLET DU MOIS

AVK. L'incidence des hémorragies observée en "vie réelle" lorsqu'un patient reçoit un AOD résultera donc de l'effet du traitement mais aussi et surtout du risque hémorragique de base du patient.

Prenons deux exemples, l'un correspondant à la situation comparable à celle d'un essai clinique et celle supposée être de la "vie réelle".

Premier exemple : soit une cohorte dont le risque hémorragique moyen est de 2 % par an. Supposons que ce risque est augmenté en valeur relative de 50 % lors de l'utilisation d'un AVK. Si toute la cohorte était traitée par un AVK, le risque absolu d'hémorragie de la cohorte serait alors de 3 % par an. Soit un AOD qui réduit le risque hémorragique en valeur relative de 30 % : si toute la cohorte était traitée par l'AOD plutôt que par l'AVK, le risque absolu annuel d'hémorragie de la cohorte serait de 2,1 % (soit 30 % de moins que si la cohorte avait été traitée par l'AVK, puisque la seule évaluation connue de l'effet des AOD a été faite contre un AVK). Si une telle observation était faite, concluant que le risque absolu d'hémorragie sous AVK est de 3 % et celui sous AOD de 2,1 %, les registres confirmeraient les résultats des essais cliniques. Mais, dans la pratique, les médecins, sensibilisés au fait que les AOD réduisent le risque hémorragique vont être tentés de les proposer aux patients à plus haut risque hémorragique.

Ainsi, dans un deuxième exemple, en reprenant notre cohorte ayant un risque absolu annuel moyen de 2 % d'hémorragies, les médecins pourraient plutôt proposer un AOD aux patients dont le risque absolu d'hémorragies est en moyenne à 3 % et réserver les AVK à ceux dont le risque absolu est à 1 %.

Qu'observerait-on en effectuant un registre "en vie réelle" dans cette situation ? Dans le groupe sous AVK, le

risque absolu d'hémorragies serait alors mesuré à 1,5 % et, dans le groupe sous AOD, il serait mesuré à 3,15 % (risque absolu de base de 3 %, augmenté en valeur relative de 50 % sous AVK et diminué en valeur relative de 30 % sous AOD). Il pourrait alors être conclu que, lorsqu'un AOD est utilisé, le risque d'hémorragies "dans la vie réelle" est deux fois plus important que lorsqu'un AVK est utilisé... Et ce, parce que le risque de base des patients est différent du fait des choix que fait le médecin pour sa prescription. Il crée deux groupes différents de patients. La différence ainsi observée ne reflète donc pas les effets relatifs des AVK et des AOD sur le risque hémorragique, mais le fait que ces traitements ne sont pas prescrits aux mêmes types de patients.

Dès lors, comment faire ?

Pour résoudre en partie ce problème, les méthodologistes proposent de faire des ajustements et/ou des appariements. L'ajustement est un moyen, dans une enquête épidémiologique, de prendre en compte un biais de confusion au moment de l'analyse. C'est une technique d'analyse statistique visant à contrôler *a posteriori* l'effet d'un facteur de confusion (facteur qui pourrait se confondre avec l'effet du traitement) dans la relation entre un facteur de risque et une maladie. Lorsque l'ajustement porte sur plusieurs facteurs de confusion simultanément, on parle d'analyse multivariée. L'appariement, qui consiste à former des paires, est une technique qui consiste à rendre comparables deux groupes en termes de facteurs de confusion potentiels. Pour chaque cas (exemple : un malade), on associe un ou plusieurs témoins qui lui sont similaires pour un ou plusieurs facteurs (exemple : âge, sexe, niveau socioéconomique).

Mais les implications et questions qui résultent de ces techniques sont

multiples : est-on certain d'avoir pris en compte tous les facteurs de confusion majeurs et de ne pas en avoir oublié qui soient importants lorsque l'on fait un ajustement ? Est-on certain d'avoir mesuré correctement les facteurs de confusion chez les patients de la cohorte ? Comment a-t-on pris en compte certaines variables, ainsi par exemple comme a été considérée l'insuffisance rénale : comme une variable discrète (et avec combien de valeurs alors) ou comme une variable continue ? Au terme de combien de facteurs d'ajustement pris en compte, le résultat obtenu est-il encore fiable ? Au-delà de quatre facteurs de confusion, une analyse par appariement est-elle encore fiable et permet-elle de trouver suffisamment de témoins pour être comparés aux cas ?...

Enfin, lorsque l'on comparera des études différentes, celles évaluant prospectivement des cohortes fourniront des résultats en risque relatif, celles effectuées selon le modèle cas-témoins fourniront des résultats en *odds ratio* puisque le risque de base n'est pas calculable. Or, l'*odds ratio* n'est proche du risque relatif que si le risque de base est faible ($< 0,40$), et les résultats de deux études aux méthodes différentes ne pourront donc être comparées.

Alors, est-on sûr que les ajustements sur les facteurs de confusion apporteront la réponse à ces problèmes, et que le problème à résoudre est aussi simple que de dire : il faut ajuster ? Pour comprendre la portée de cette question, il n'y a qu'à lire le rapport d'une des deux études de la CNAM pour l'imaginer.

Au chapitre "Covariables/facteurs de confusion" il est ainsi indiqué que les variables utilisées comme facteurs de confusion étaient (excusez du peu) : *"des facteurs sociodémographiques (âge, sexe, indice de défavorisation sociale), la nature du primo-prescripteur (parmi : hospitalier, médecin*

généraliste, cardiologue libéral, autres spécialités libérales), l'indication des traitements (FA ou TVP/EP) pour l'analyse de sécurité, des comorbidités (liste adaptée à chaque analyse : insuffisance cardiaque chronique hospitalisée ou traitée, hypertension traitée, diabète de type 1 et 2 hospitalisés ou traités, insuffisance rénale chronique hospitalisée, démences hospitalisées ou traitées dont maladie d'Alzheimer ; antécédents cardiovasculaires, AVC ischémique ou embolie systémique, accident ischémique transitoire, cardiopathies ischémiques dont IDM, maladie vasculaire périphérique dont l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, antécédents d'hémorragie majeure), des médicaments traceurs de pathologies ou influençant le risque de thrombose et/ou d'hémorragie (anti-hypertenseurs, hétérosides cardiotoniques, anti-arythmiques, dérivés nitrés et apparentés, antiagrégants plaquettaires, anti-inflammatoires non stéroïdiens, hypolipémiants, corticoïdes oraux, médicaments protecteurs gastriques, inhibiteurs de la pompe à proton et antihistaminiques H2, classe des benzodiazépines. Autres covariables pour l'analyse de la mortalité à 30 jours post-hémorragie majeure si ajustement possible : activité des établissements de santé ayant pris en charge le patient ; type d'hémorragie, consommation au cours de l'hospitalisation de médicaments dérivés du sang facturés en sus des GHS et/ou transfusions de produits sanguins labiles. L'ensemble des pathologies précédemment citées, depuis les critères de non inclusion jusqu'aux facteurs d'ajustement, ont été définies à l'aide d'algorithmes spécifiques adaptés aux bases de données utilisées et communs aux deux volets du projet NACORA. Ces algorithmes ont le plus souvent utilisé la combinaison des codes diagnostics CIM-10, obtenus via les hospitalisations (PMSI) et les ALD en cours à la date index, ainsi que des actes de la classification commune des actes médicaux (CCAM) ou médicaments

traceurs de la pathologie concernée. Les médicaments ont été identifiés à l'aide des codes CIP13".

Que conclure ?

On aura compris qu'une étude en "vie réelle", contrairement à sa dénomination, ne permet pas d'apprécier l'efficacité réelle d'un traitement quelconque par rapport à l'absence de ce traitement ou par rapport à un autre traitement. Il y a dans ce type d'observation trop de facteurs de confusion entre ce qui peut revenir à l'effet spécifique du traitement et aux caractéristiques des patients prenant le traitement. Une première conclusion lorsque l'on prend en compte les résultats d'un registre est de ne pas faire dire à ces études ce qu'elles ne peuvent pas dire, même s'il s'agit d'un grand travail par le nombre de patients évalués et par la multiplicité des ajustements, notamment quand ce travail est rendu public en conférence de presse afin de valoriser une administration...

Ces études en "vie réelle", prenant en compte des populations différentes, ont des méthodes différentes (cohortes prospectives, rétrospectives, cas-témoins...), ajustent sur des critères différents et selon des modalités différentes, ont des suivis différents, etc. La deuxième conclusion est qu'il n'est pas surprenant que de telles études puissent avoir des résultats différents et parfois contradictoires.

Malgré leurs limites, source potentielle de résultats contradictoires, ces études apportent des informations sur l'utilisation des traitements en "vie réelle", telles que les types de patients traités, les doses utilisées, les événements survenant chez ces patients (sans que l'on puisse faire le lien de causalité avec le traitement). Enfin, elles enrichissent la réflexion méthodologique afin de rechercher progressivement les moda-

lités les plus adaptées à en résoudre les biais. La troisième conclusion est que ces études ont leur utilité théorique.

Enfin, il est possible que ces études révèlent un problème : un effet indésirable grave mais rare n'apparaissant que dans une cohorte ou un écart très important entre un résultat attendu et un résultat observé. Dans ce cas, les registres complètent les informations que l'on souhaite obtenir de la pharmacovigilance ou révèlent une pratique potentiellement anormale du traitement, non en rapport avec ce qui en est attendu selon les données obtenues dans les essais cliniques. Dans ces deux cas, les résultats de tels registres peuvent amener à modifier les règles d'utilisation d'un traitement. La quatrième conclusion est que ces études ont une utilité pratique potentielle.

Mais retenons que, quelle que soit la fierté qu'ont ses auteurs à présenter les données d'un registre qu'ils ont coordonné, ces études ne permettent pas de connaître l'effet clinique réel d'un traitement, et qu'il est important de ne pas leur faire dire plus qu'elles ne peuvent.

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.

COVERAM

1 comprimé par jour

Périndopril arginine - Amlodipine

Par mesure
d'efficacité



COVERAM 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, comprimés blancs **Composition*** : 5 mg de périndopril arginine (pér/5 mg d'amlodipine (amlo), 5 mg pér/10 mg amlo, 10 mg pér/5 mg amlo, 10 mg pér/10 mg amlo. Excipient : lactose. **Indications** : traitement de l'hypertension artérielle essentielle et/ou de la maladie coronaire stable, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec périndopril et amlodipine pris simultanément à la même posologie. **Posologie et mode d'administration*** : Un comprimé par jour le matin et avant le repas. Coveram n'est pas approprié pour le traitement initial. Si un changement de posologie est nécessaire, la dose peut être modifiée ou une adaptation individuelle de l'association libre peut être considérée. **Insuffisance rénale et sujet âgé** : contrôle périodique de la créatinine et du potassium. $Cl_{cr} < 60$ ml/min : non recommandé. **Insuffisance hépatique** : titration individuelle de l'association libre pér et amlo. **Enfants et adolescents** : ne doit pas être utilisé. **Contre-indications*** : Hypersensibilité au périndopril ou à tout autre IEC, à l'amlodipine ou aux dérivés de la dihydropyridine, à l'un des excipients. Antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC, angio-œdème héréditaire ou idiopathique, 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Grossesse et allaitement »), hypotension sévère, état de choc, incluant choc cardiogénique, obstruction au niveau du système d'éjection du ventricule gauche (ex : degré élevé de sténose aortique), insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*** : **Mises en garde spéciales** : **Hypersensibilité/Angio-œdème/angio-œdème intestinal** : arrêter le traitement et surveiller jusqu'à disparition complète des symptômes. **Réactions anaphylactiques pendant une aphasie des lipoprotéines de basse densité (LDL) ou lors de désensibilisation** : éviter en interrompant provisoirement le traitement par IEC avant chaque examen. **Neutropénie/Agranulocytose/Thrombocytopénie/Anémie** : extrême prudence chez des patients présentant une maladie vasculaire du collagène, recevant un traitement immunosuppresseur, de l'allopurinol ou du procainamide ; suivi périodique du nombre de globules blancs recommandé. **Grossesse** : arrêter le traitement. Si nécessaire, débuter un traitement alternatif. **Précautions d'emploi** : **Hypotension** : un contrôle strict de la pression artérielle, de la fonction rénale et du potassium sérique doit être réalisé chez les patients à haut risque d'hypotension symptomatique (déplétion volumique ou hypertension sévère rénine-dépendante) ou présentant une ischémie cardiaque ou une pathologie cérébrovasculaire. Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie. **Sténose de la valve mitrale et aortique/cardiomyopathie hypertrophique** : utiliser avec prudence. **Patients insuffisants cardiaques** : utiliser avec prudence. **Insuffisance rénale** : contrôle périodique du potassium et de la créatinine ; adaptation individuelle des monocomposants recommandée si $Cl_{cr} < 60$ ml/min. Chez les patients ayant une sténose de l'artère rénale, des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique sont possibles ; en cas d'hypertension rénovasculaire, risque majoré d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale. Atteinte rénale : l'amlodipine n'est pas dialysable. **Insuffisance hépatique** : arrêter le traitement en cas de jaunisse ou d'élévation importante des enzymes hépatiques. **Fonction hépatique altérée** : adaptation posologique progressive et surveillance attentive en cas d'insuffisance hépatique sévère. **Patients noirs** : périndopril peut être moins efficace et causer un taux plus important d'angio-œdème que chez les autres patients. **Toux non productive**. **Chirurgie/anesthésie** : interrompre le traitement 1 jour avant l'intervention. **Hyperkaliémie** : contrôle fréquent de la kaliémie en cas d'insuffisance rénale, de dégradation de la fonction rénale, âge (> 70 ans), diabète, déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium et de sels de potassium. **Patients diabétiques** : surveiller étroitement la glycémie pendant le premier mois. **Crise hypertensive** : sécurité et efficacité non établis. **Sujets âgés** : augmenter la posologie avec prudence. **Intolérance au galactose/malabsorption glucose-galactose/déficit en lactase de Lapp** : ne doit pas être pris. **Interactions*** : **Déconseillées** : Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substitués de sel contenant du potassium, lithium, éstramustine (perfusion), pamplemousse ou jus de pamplemousse. **Faisant l'objet de précautions d'emploi** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) incluant l'aspirine ≥ 3 g/jour, antidiabétiques (insulines, sulfamides hypoglycémisants), inducteurs du CYP3A4, inhibiteurs du CYP3A4, baclofène. **A prendre en compte** : diurétiques, sympathomimétiques, or, antihypertenseurs, vasodilatateurs, corticostéroïdes, tétracosactide, alpha-bloquants (prazosine, alfuzosine, doxazosine, tamsulosine, térazosine), amifostine, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, anesthésiques, autres médicaments avec propriétés antihypertensives. **Grossesse et Allaitement*** : **Déconseillé pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse et pendant l'allaitement**. **Contre-indiqué aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse**. **Fertilité*** : Modifications biochimiques réversibles des spermatozoïdes rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. **Conduite et utilisation de machines*** : Peut être altérée en cas de sensations vertigineuses, de maux de tête, fatigue, lassitude ou de nausées. **Effets indésirables*** : **Fréquents** : somnolence, étourdissements, céphalées, dysgueusie, paresthésie, vertiges, trouble de la vision, acouphènes, palpitations, flush, hypotension, dyspnée, toux, douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, prurit, rash, exanthème, œdèmes des chevilles, crampes musculaires, œdème, fatigue, asthénie. **Peu fréquents** : réactions allergiques, insomnie, changement d'humeur, dépression, troubles du sommeil, tremblements, hypoesthésie, syncope, rhinite, bronchospasme, troubles du transit intestinal, bouche sèche, angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx, alopecie, purpura, décoloration de la peau, hyperhidrose, urticaire, arthralgie, myalgie, douleurs dorsales, troubles de la miction, nycturie, augmentation de la fréquence urinaire, insuffisance rénale, impuissance, gynécomastie, douleur thoracique, douleurs, malaise, gain de poids, perte de poids. **Rares** : confusion, élévation de la bilirubine sérique et des enzymes hépatiques. **Très rares** : leucopénie/neutropénie, agranulocytose ou pancytopenie, thrombocytopénie, anémie hémolytique chez les patients avec un déficit congénital en G6PDH, diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, hyperglycémie, hypertonie, neuropathie périphérique, angor, infarctus du myocarde, arythmie, accident vasculaire cérébral, vascularite, pneumonie éosinophile, hyperplasie gingivale, pancréatite, gastrite, hépatite, jaunisse, hépatite cytolitique ou cholestatique, élévation des enzymes hépatiques, œdème de Quincke, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliante, photosensibilisation, insuffisance rénale aiguë. **Fréquence inconnue** : hypoglycémie, augmentation de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, hyperkaliémie, cas exceptionnels de syndromes extrapyramidaux. **Surdosage*** : **Propriétés*** : Le périndopril est un inhibiteur de l'enzyme qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine ECA). L'amlodipine est un inhibiteur du flux ionique calcique appartenant à la famille des dihydropyridines (bloqueur du canal calcique lent ou inhibiteur calcique) et inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. **Prescription et délivrance** : Liste I. COVERAM 5 mg/5 mg : AMM 34009 385 802 5 9 : 30 cp, prix : 22,22 €. AMM 34009 385 806 0 0 : 90 cp, prix : 62,60 €. COVERAM 5 mg/10 mg : AMM 34009 385 814 3 0 : 30 cp, prix : 22,22 €. AMM 34009 385 819 5 9 : 90 cp, prix : 62,60 €. COVERAM 10 mg/5 mg : AMM 34009 385 827 8 9 : 30 cp, prix : 30,05 €. AMM 34009 385 831 5 1 : 90 cp, prix : 84,70 €. COVERAM 10 mg/10 mg : AMM 34009 385 839 6 0 : 30 cp, prix : 30,05 €. AMM 34009 385 843 3 2 : 90 cp, prix : 84,70 €. **CTJ** : 0,74 à 1,00 € (30 cp) - 0,70 à 0,94 € (90 cp). Collect. Remb. Sec. soc à 65 %. **Info. méd.** : Therval Médical - 35, rue de Verdun - 92284 Suresnes Cedex - Tél. 01 55 72 60 00. **Titulaire/Exploitant** : Les Laboratoires  **Servier**

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

réalités

CARDIOLOGIQUES

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 Lorgeil, Pr H. Douard,
Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff,
Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier,
Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert,
Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau,
Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon,
Pr L. Hittinger, Pr B. Iung, Pr Y. Juillière,
Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt,
Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisanche,
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

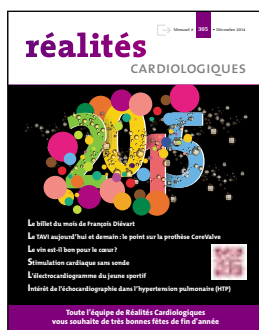
95, boulevard d'Austrasie

CS 10423 – 54001 Nancy cedex

Commission Paritaire : 0117 T 81117

ISSN : 1145-1955

Dépôt légal : 4^e trimestre 2014



Décembre 2014

#305

➔ LE BILLET DU MOIS

3

Les anticoagulants directs dans la "vraie vie" ...

F. Diévert

25

L'électrocardiogramme du jeune sportif: ce qui peut être pathologique

V. Griffet

29

Intérêt de l'échocardiographie dans l'hypertension pulmonaire (HTP)

E. Berthelot, L. Hilpert, R. Rifai,
H. Rezgui, A. Bouchachi, P. Assayag

➔ REVUES GÉNÉRALES

10

Le TAVI aujourd'hui et demain: le point sur la prothèse CoreValve

D. Himbert, D. Grisoli

17

Le vin est-il bon pour le cœur ?

Y. Juillière

21

Stimulation cardiaque sans sonde

P. Defaye

Un bulletin d'abonnement est en page 20.
Image de couverture : © Vanatchanan/shutterstock.com

REVUES GÉNÉRALES

Valvulopathies

Le TAVI aujourd'hui et demain : le point sur la prothèse CoreValve

RÉSUMÉ : L'année 2014 a été marquée par la démonstration de la supériorité du TAVI sur la chirurgie, chez les patients opérables à haut risque, par l'étude CoreValve US Pivotal. Le programme ADVANCE confirme les excellents résultats de la prothèse dans la pratique clinique courante, tant en termes de sécurité que d'efficacité et de durabilité.

La CoreValve se prête particulièrement aux implantations *valve-in-valve* grâce à sa fonction supra-annulaire. La disponibilité prochaine de la CoreValve Evolut R conditionnera l'extension des indications du TAVI aux populations à plus faible risque.

L'implantation valvulaire mitrale percutanée est le grand défi technologique de la prochaine décennie.



→ **D. HIMBERT¹, D. GRISOLI²**

¹ Département de Cardiologie, Hôpital Bichat – Claude-Bernard, PARIS.

² Département de Chirurgie cardiovasculaire, Hôpital de la Timone, MARSEILLE.

Depuis la première implantation valvulaire aortique (TAVI) en 2002, plus de 150 000 patients souffrant d'un rétrécissement aortique calcifié (RAC) sévère ont bénéficié de ce traitement, et ce nombre augmente de jour en jour. Le TAVI est maintenant considéré comme le traitement de choix des patients inopérables et à risque chirurgical élevé [1].

Les améliorations technologiques se sont multipliées et se poursuivent, rendant l'intervention plus sûre et reproductible. Bien que de nouveaux dispositifs soient maintenant disponibles ou en cours de développement, deux prothèses et deux modes d'implantation se partagent toujours le marché : la prothèse auto-

expandable CoreValve, développée par Medtronic et la prothèse déployée par ballon (Sapien XT, Sapien 3), développée par Edwards. Le but de cet article est de présenter les données récentes et les perspectives spécifiques de la prothèse auto-expandable CoreValve.

[L'approbation par la FDA

Le fait marquant de l'année 2014 a été l'approbation de la CoreValve par la FDA grâce à l'étude CoreValve US Pivotal, tout d'abord chez les patients inopérables puis à haut risque. Dans cette étude dont le schéma était voisin de celui de l'étude PARTNER (**fig. 1**), le risque des patients était établi puis confirmé par une équipe

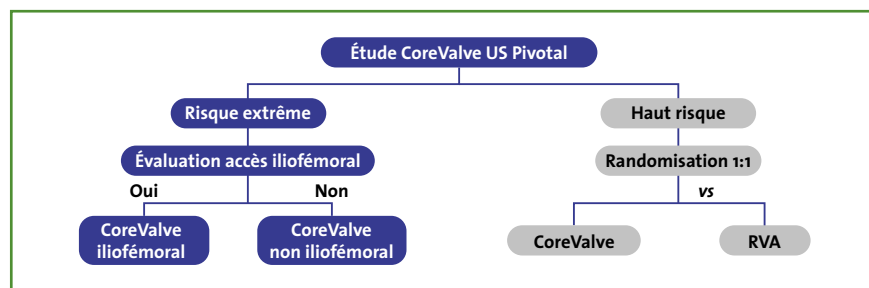


FIG. 1 : Étude CoreValve US Pivotal : schéma.

locale, puis un comité de sélection comportant chacun 2 chirurgiens cardiaques et 1 cardiologue interventionnel.

1. Risque extrême [2]

Le groupe des patients inopérables (risque extrême, défini par une mortalité ou une morbidité sérieuse irréversible $\geq 50\%$ à 30 jours) était traité par TAVI, avec pour objectif de performance un taux de décès ou d'AVC majeur à 1 an inférieur à 43 % (seuil établi à partir des résultats d'une méta-analyse de cinq études récentes portant sur la valvuloplastie aortique et de ceux de l'étude PARTNER B). Chez les 471 patients traités par voie transfémorale, cet objectif a été très largement atteint, avec un taux de décès + AVC majeur de 26 % ($p < 0,0001$) (fig. 2). Le bénéfice est conservé à 2 ans avec un taux de décès + AVC de 38 % contre 57,9 % comme objectif fixé (fig. 2). Le taux d'AVC était particulièrement bas : 2,4 % à 1 mois, 4,3 % à 1 an et 5,2 % à 2 ans. Autres faits importants concernant les fuites périprothétiques modérées ou sévères :

- leur taux initial était faible (10,5 %);
- 80 % des patients concernés et survivant à 1 an voyaient le volume de la fuite diminuer avec le temps, avec un bénéfice maintenu à 2 ans (fig. 3);
- seules les fuites sévères ont eu un impact négatif sur la survie, le pronostic des fuites modérées rejoignant celui des fuites de grades inférieurs (fig. 4); cette observation contraste avec la plupart des autres études qui suggèrent un impact pronostique négatif à court et long termes des fuites même modérées.

Au total, des résultats impressionnants sur la survie et le risque d'AVC chez des patients inopérables et une bonne surprise sur l'évolution dans le temps et l'impact pronostique des fuites périprothétiques, qui devra cependant être confirmée. Enfin, les performances hémodynamiques, gradients et surface valvulaire se maintiennent à 2 ans, avec un gradient moyen de 9 mmHg à 2 ans.

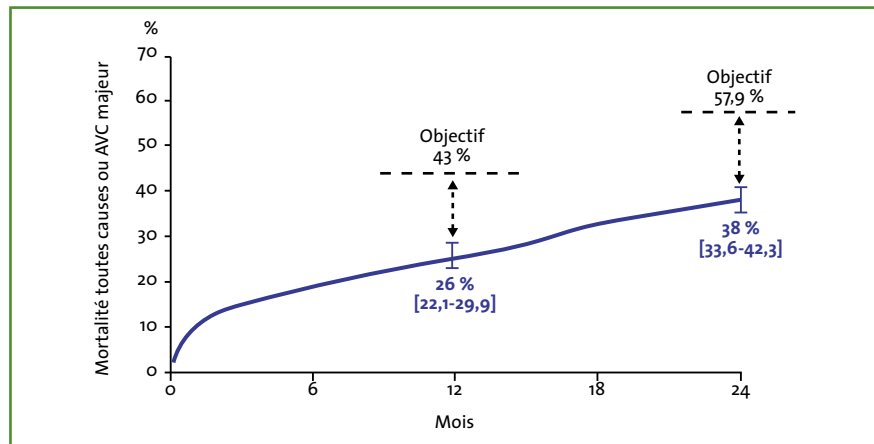


Fig. 2 : Étude CoreValve US Pivotal, risque extrême : critère principal de jugement (mortalité toutes causes et AVC majeurs à 1 et 2 ans).

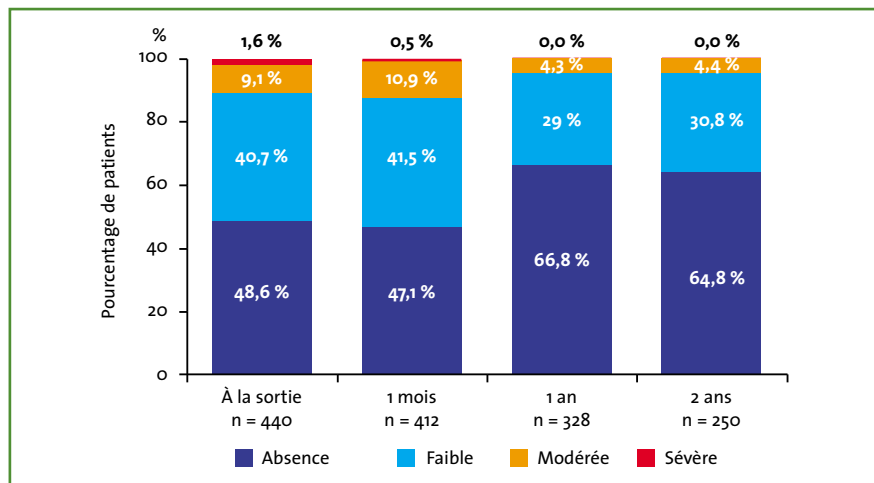


Fig. 3 : Étude CoreValve US Pivotal, risque extrême : fuites périprothétiques et leur évolution dans le temps.

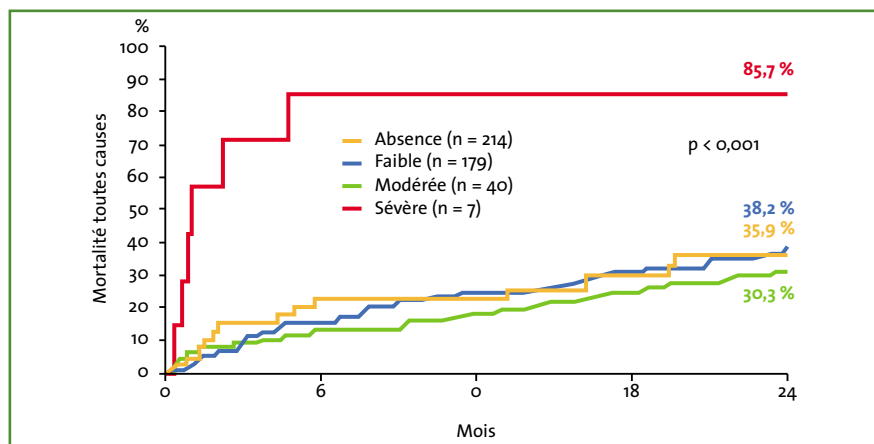


Fig. 4 : Étude CoreValve US Pivotal, risque extrême : impact pronostique des fuites périprothétiques.

REVUES GÉNÉRALES

Valvulopathies

2. Haut risque [3]

Défini par un risque de décès à 30 jours $\geq 15\%$ et un risque de décès ou de morbidité irréversible $< 50\%$, ce groupe a comporté 795 patients randomisés vers un TAVI ou une chirurgie conventionnelle. Le critère primaire de jugement était le taux de décès toutes causes à 1 an, et les hypothèses testées étaient successivement la non infériorité et la supériorité du TAVI sur la chirurgie si la non infériorité était atteinte. Chez les patients effectivement traités, ce taux était de $14,2\%$ dans le groupe TAVI et de $19,1\%$ dans le groupe chirurgie, avec une réduction absolue du risque de $4,9\%$ (limite supérieure de l'intervalle de confiance: $-0,4$; $p < 0,001$ pour la non infériorité ; $p = 0,04$ pour la supériorité) (fig. 5). Les résultats de l'analyse en intention de traiter étaient identiques. La tendance était homogène quel que soit le sous-groupe analysé. Les courbes restent parallèles, et la différence se maintient à 2 ans. Les autres résultats portaient sur les indices échographiques de fonction valvulaire, de statut fonctionnel et de qualité de vie. Pour tous ces paramètres, le TAVI était non inférieur à la chirurgie. Enfin, des analyses exploratoires ont suggéré une réduction du risque d'événements

cardiovasculaires et cérébrovasculaires majeurs après TAVI.

Ces résultats constituent une nouvelle pierre angulaire dans la construction du TAVI, puisqu'ils démontrent pour la première fois, sans aucune ambiguïté, la supériorité du TAVI sur la chirurgie chez les patients opérables à haut risque. Ce qui n'était jusqu'à maintenant qu'une option thérapeutique intéressante, devient une indication indiscutable. Les prochaines recommandations scientifiques sur les indications du TAVI devraient tenir compte de ces résultats et remplacer la classe IIa ("*doit être envisagé*") par la classe I ("*est indiqué*") dans ce groupe de patients. Indépendamment de la supériorité du TAVI sur la chirurgie, l'autre enseignement majeur de l'étude est l'excellent résultat des deux techniques, résultant en une mortalité à 1 mois très inférieure à celle de 15% prédite par le score STS ($4,5\%$ pour la chirurgie et $3,3\%$ pour le TAVI), alors que la plupart des centres participants débutaient leur expérience du TAVI. L'explication tient au rôle déterminant de la *Heart Team*, une nouvelle fois mis en exergue dans l'étude, et à la formation des centres débutants à la pratique du TAVI par le "*proctoring*" qui, transposé de l'expérience européenne, permet pra-

tiquement d'effacer la courbe d'apprentissage.

CoreValve dans la pratique courante contemporaine

L'objectif de l'étude multicentrique européenne CoreValve ADVANCE était d'évaluer l'évolution clinique après implantation de la prothèse dans la pratique courante de centres très expérimentés [4]. 1 015 patients ont été inclus (âge: 81 ± 6 ans; EuroSCORE: $19 \pm 12\%$). À 30 jours, le taux d'événements cardiaques majeurs était de 8% , la mortalité toutes causes de $4,5\%$, la mortalité cardiovasculaire de $3,4\%$, le taux d'AVC de 3% . À 1 an, ces taux étaient respectivement de $21,2\%$, $17,9\%$, $11,7\%$ et $4,5\%$. La mortalité toutes causes à 1 an était de $11,1\%$, $16,5\%$ et $23,6\%$ chez les patients dont les EuroSCORE étaient $\leq 10\%$, compris entre 10% et 20% et $> 20\%$, respectivement. Les taux de survie à 2 ans sont présentés sur la figure 6. Le suivi à 2 ans confirme également le faible taux d'AVC ($5,6\%$), de fuites périprothétiques de grades > 2 (14%), l'absence de dysfonction ou de détérioration structurelle des prothèses et de tout impact pronostique des nouvelles implantations de *pacemaker*.

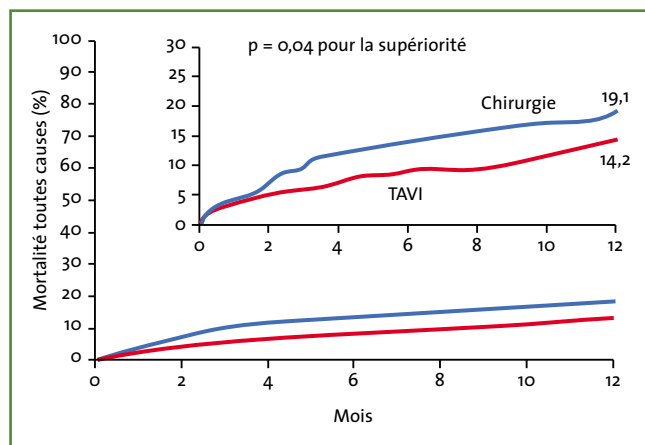


FIG. 5 : Étude CoreValve US Pivotal, haut risque: mortalité toutes causes à 1 an dans les groupes chirurgie et TAVI (Kaplan-Meier). L'insert montre les courbes avec une ordonnée agrandie.

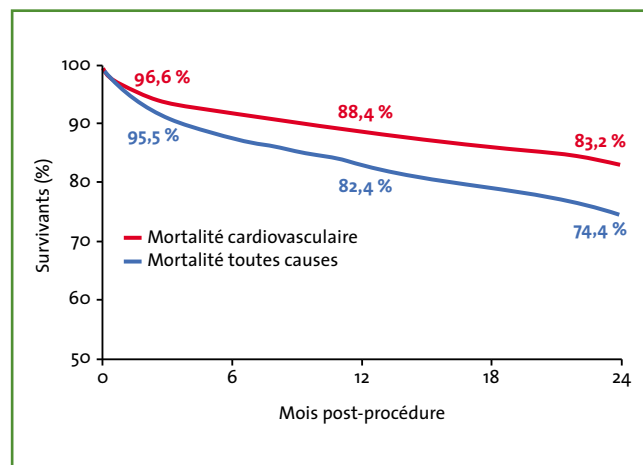


FIG. 6 : Étude CoreValve ADVANCE: mortalités toutes causes et cardiovasculaire à 2 ans.

Les troubles de conduction

C'est une question qui reste très difficile et débattue, car les prises en charge et les taux d'implantation sont très hétérogènes, allant du simple au double selon les pays et les centres au sein d'un même pays. L'objectif de l'étude ADVANCE II était d'évaluer l'incidence des troubles de conduction et des nouvelles implantations de *pacemakers* dans le cadre du respect des bonnes pratiques cliniques et des recommandations européennes [5].

194 patients ont été implantés dans neuf centres européens. Le critère primaire de jugement était le taux d'implantation de *pacemaker*. Lorsque la prothèse était implantée de façon optimale (profondeur d'implantation ≤ 6 mm), ce taux était de 13,3 %. Dans le cas contraire (profondeur d'implantation > 6 mm), il était de 18,5 % à J7 et s'élevait à 21,4 % à J30. 97 % des implantations de *pacemakers* ont eu lieu pendant l'hospitalisation, très majoritairement entre J1 et J3. Le **tableau I** montre les facteurs prédictifs de l'implantation d'un nouveau *pacemaker*: en analyse multivariée,

le seul facteur retrouvé est la profondeur d'implantation de la CoreValve. À 1 mois, 42 % des nouveaux blocs de branche gauche et 65 % des nouveaux blocs auriculo-ventriculaires du premier degré ont spontanément disparu. Il n'y a pas eu d'épisode tardif de bloc auriculo-ventriculaire complet ni de mort subite.

Le traitement percutané des dégénérescences des bioprothèses aortiques chirurgicales

Le traitement par implantation *valve-in-valve* des dégénérescences de bioprothèses aortiques constitue une niche clinique particulièrement intéressante, car elle offre une solution percutanée simple et efficace à un problème chirurgical complexe chez des patients âgés et à haut risque de réintervention. Les indications vont se multiplier dans l'avenir du fait de l'augmentation considérable des bioprothèses implantées au cours des dernières décennies et de l'évolution démographique. Surtout, la perspective de cette possibilité future permet d'élar-

gir les indications des bioprothèses au détriment des prothèses mécaniques, avec une tendance générale et déjà manifeste à la diminution de l'âge des candidats potentiels.

Ici, la conception du fonctionnement supra-annulaire de la CoreValve a l'intérêt majeur d'éviter l'effet "poupées russes" qui tend à réduire la surface fonctionnelle de la prothèse et ses performances hémodynamiques, surtout dans les petites tailles pour lesquelles la CoreValve Evolut 23 mm est particulièrement intéressante. Cet avantage hémodynamique a été démontré dans le registre international portant sur plusieurs centaines de patients ayant bénéficié d'une implantation *valve-in-valve* et est illustré par la **figure 7** et le **tableau II** [6, 7]. À 1 an, la survie globale est de 83 %, plus faible chez les patients ayant des petites bioprothèses et chez lesquels le mode de dégénérescence est une sténose.

L'extension des indications vers le risque intermédiaire ou faible

Il s'agit de la question la plus systématiquement débattue dans tous les forums et congrès portant sur le TAVI, car elle conditionne une grande partie de l'avenir de la cardiologie médico-chirurgicale. En fait, l'immense majorité des leaders d'opinion, cardiologues et chirurgiens cardiaques pense que cette question n'en sera plus une dans les 5 à 10 prochaines années, et que le TAVI sera proposé en routine dans cette population.

Les divergences portent surtout sur le rythme auquel doit se faire cette évolution. Certains appuient l'extension immédiate des indications, considérant que la sécurité et la reproductibilité de la technique sont suffisantes, et que la diminution du risque des patients implantés est déjà une réalité dans la pratique courante reflétée par les registres contem-

Variables	Pacemaker		Analyse multivariée	
	Oui (n = 35)	Non (n = 159)	HR (IC 95 %)	P
Profondeur d'implantation (mm, moyenne $\pm$ SD)	9 $\pm$ 4	6 $\pm$ 4	1,12 (1,04-1,22)	0,005
Bloc de branche droit (%)	15	4		
Hémibloc antérieur gauche (%)	3	0		
EuroSCORE II (% , moyenne $\pm$ SD)	6 $\pm$ 5	10 $\pm$ 5		
Deux prothèses (%)	14	6		
Prédilatation (%)	91	97		
Distance anneau JST (mm, moyenne $\pm$ SD)	21 $\pm$ 3	21 $\pm$ 2		
BAV I (%)	15	26		
Surface orificielle (cm ² , moyenne $\pm$ SD)	0,8 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,2		
BAV : bloc auriculo-ventriculaire ; JST : jonction sino-tubulaire ; IC : intervalle de confiance ; SD : déviation standard.				

TABLEAU I : Facteurs prédictifs de l'implantation d'un *pacemaker* à 30 jours dans l'étude ADVANCE II (d'après Petronio *et al.*, EuroPCR 2014).

REVUES GÉNÉRALES

Valvulopathies

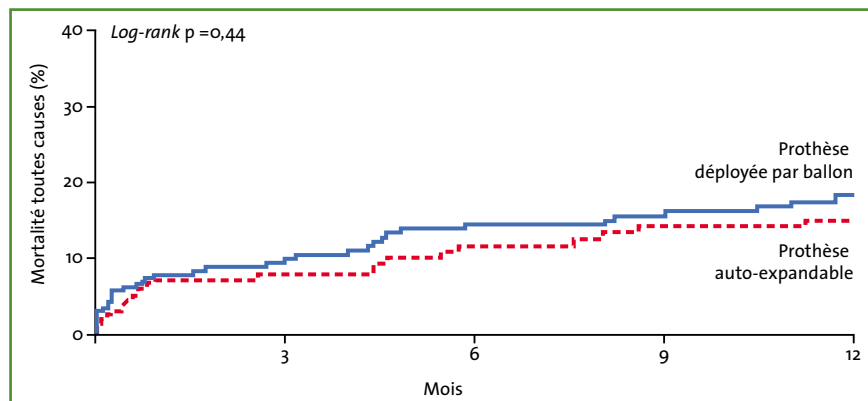


Fig. 7 : Mortalité à 1 an selon le type de prothèse implantée : pas de différence significative entre prothèses déployée par ballon et auto-expandable.

Variables	Prothèse auto-expandable (n = 213)	Prothèse déployée par ballon (n = 246)	p
Surface valvulaire aortique, moyenne (SD) cm ²	1,6 (0,4)	1,4 (0,5)	0,001
Gradient moyen moyenne (SD) mmHg	14 (7)	17 (10)	< 0,001
IA > 2+, moyenne (SD) %	19 (9)	6 (2)	0,02
Décès à 1 an (%)	25 (15)	37 (19)	0,44

IA : insuffisance aortique ; SD : déviation standard.

TABLEAU II : Résultats du registre international des implantations valve-in-valve (s'après Dvir et al. JAMA, 2014;312:162-170).

porains. Les autres, encore majoritaires, mettent en avant les excellents résultats à long terme de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique dans cette population. Ils préconisent d'attendre les résultats des études randomisées en cours, en particulier SURTAVI, les améliorations technologiques susceptibles de mieux prévenir les complications les plus fréquentes et graves du TAVI et d'avoir de meilleures garanties sur la durabilité des prothèses percutanées.

1. SURTAVI

C'est une étude prospective randomisée internationale (États-Unis et Europe) visant à comparer le TAVI et la chirurgie de remplacement valvulaire aortique chez les populations à risque "intermédiaire". Son critère principal de jugement est la survie sans AVC à 2 ans. Elle s'est d'emblée heurtée à un problème majeur de recrutement en

raison d'un mauvais ciblage du risque considéré comme intermédiaire, défini par un score STS entre 4 et 10 %. Or, les patients ayant ce niveau de risque sont généralement considérés comme des candidats légitimes au TAVI. Ainsi, dans le bras haut risque de l'étude CoreValve US Pivotal, le score STS moyen était de 7 %, ce qui fait que 80 % des patients auraient pu être considérés comme candidats à SURTAVI. Récemment, il a donc fallu abaisser le seuil d'inclusion aux patients pour lesquels la *Heart Team* estime que le risque de mortalité à 1 mois est au moins de 3 % [8]. Les résultats ne seront pas connus avant plusieurs années et, sauf énorme surprise, ils devraient démontrer la non infériorité du TAVI sur la chirurgie. Mais cette étude ne devrait pas être décisive dans le processus d'extension du TAVI vers le "vrai" risque intermédiaire ou faible tel qu'on le définit aujourd'hui.

2. Une meilleure prévention des complications

Lorsqu'on interroge les médecins ayant la pratique du TAVI sur les progrès nécessaires à l'extension des indications au risque faible, la principale préoccupation concerne les AVC. Bien que leur taux à 1 mois soit bas (3 % dans ADVANCE), ils restent redoutés et inacceptables chez des patients à risque faible. La plupart surviennent au cours ou au décours immédiat de l'intervention. Le profil et la souplesse des matériels ont été améliorés, des progrès sont probablement encore à faire concernant l'anticoagulation per-procédure (héparine, bivalirudine ?). La surveillance attentive des accès de fibrillation atriale, fréquents en post-TAVI et pourvoyeurs d'AVC, est impérative.

Mais la principale question concerne le rôle des systèmes de protection cérébrale. Plusieurs systèmes (déflecteurs ou filtres) ont été utilisés, montrant pour certains une diminution du volume ou du nombre des images ischémiques observées en IRM de diffusion, pour d'autres la présence de débris capturés par les dispositifs [9]. L'étude CLEAN-TAVI a randomisé 100 patients traités par TAVI avec une CoreValve, avec ou sans utilisation du filtre Claret Montage [10]. La sécurité d'emploi du dispositif a été confirmée. À J2, le nombre et le volume des images ischémiques observées en IRM de diffusion étaient très significativement diminués dans les régions cérébrales protégées. En revanche, sur le plan clinique, si l'on observait une réduction des signes d'ataxie à J2, plus aucun bénéfice n'était détectable à J7 post-procédure. On sait par ailleurs que les images observées en IRM disparaissent au cours du suivi. Il n'y a donc pas aujourd'hui d'argument convaincant pour l'utilisation systématique de dispositifs de protection dans la pratique courante. D'autres études randomisées sont nécessaires avant de pouvoir répondre de façon plus définitive à cette question [11].

POINTS FORTS

- ➞ La supériorité du TAVI sur la chirurgie chez les patients opérables à haut risque est démontrée par l'étude CoreValve US Pivotal.
- ➞ Le principal facteur prédictif des troubles de conduction nécessitant un *pacemaker* est la profondeur d'implantation de la CoreValve.
- ➞ Le fonctionnement supra-annulaire des feuillets de la CoreValve en fait une valve très performante pour le traitement des bioprothèses dégénérées.
- ➞ Les accidents vasculaires cérébraux restent la complication la plus redoutée. Les dispositifs de protection cérébrale n'ont pas fait la preuve clinique de leur efficacité.
- ➞ L'évolution des indications du TAVI vers le risque intermédiaire est inéluctable. La CoreValve Evolut R, repositionnable, recapturable, avec profil réduit de 4 Fr va représenter un saut technologique déterminant pour l'extension des indications.
- ➞ Sa durabilité devra être comparée à celle des bioprothèses chirurgicales pour déterminer les places futures du TAVI et de la chirurgie chez les patients à plus faible risque et espérance de vie plus longue.
- ➞ Le prochain grand défi technologique est représenté par l'implantation valvulaire mitrale par cathéter.

dégénérescence structurelle à 86,6 % (analyse actuarielle) [14].

Le péricarde porcine de la CoreValve bénéficie du même traitement anticalcifiant que les bioprothèses chirurgicales Mosaic. Les premières données de durabilité ont été apportées par l'essai pivot européen CoreValve CE [15] : le suivi échographique, effectué par un laboratoire d'échographie indépendant, ne rapporte aucune dégénérescence structurelle à 4 ans. Par ailleurs, la revue de la littérature ne retrouve que 2 cas cliniques rapportant une dégénérescence structurelle précoce de CoreValve [16, 17]. Enfin, aucun signal d'alarme ne se fait entendre dans les réunions ou congrès sur la survenue de cas de dégénérescence qui n'auraient pas été officiellement rapportés.

Ces premières données sont donc encourageantes, mais on est encore loin du cap des 10 ans qui est en général un bon indicateur de la durabilité d'une prothèse. Par ailleurs, les données de durabilité des bioprothèses chirurgicales ne peuvent pas être extrapolées aux valves percutanées. En effet, au-delà des différences concernant leur design, c'est surtout l'impact de leur conditionnement qui est inconnu. Elles sont "crimpées" ou "chargées" dans des cathéters dont le diamètre ne cesse de décroître. Il a été montré expérimentalement que ce conditionnement est responsable de dommages tissulaires dont les conséquences sur la durabilité sont encore inconnues [18, 19]. D'autre part, la post-dilatation au ballon, parfois nécessaire, pourrait aussi avoir des conséquences sur le tissu des feuillets valvulaires.

L'avenir à court terme

1. Les évolutions technologiques

Elles seront une étape décisive pour permettre l'extension des indications. Le dispositif CoreValve va évoluer vers

La durabilité

De meilleures garanties sur la durabilité des prothèses sont un prérequis indispensable à l'extension des indications du TAVI vers des populations plus jeunes ou à plus faible risque. Les mécanismes principaux de dégénérescence des bioprothèses chirurgicales sont la calcification et la déchirure des feuillets valvulaires, aboutissant à une dysfonction sténosante ou fuyante. La durabilité des prothèses est habituellement exprimée par la survie sans réopération et la survie sans dégénérescence structurelle de la valve. Tous les patients avec dégénérescence structurelle n'étant pas réopérés, la survie sans réopération surestime la durabilité des bioprothèses. Par ailleurs, deux méthodes d'analyse statistique sont utilisées :

– l'analyse réelle (ou actuelle) fournit la probabilité réelle de survenue d'un événement non léthal à un moment donné du suivi. Elle est donc adaptée au choix d'une prothèse pour 1 patient donné ;

– l'analyse actuarielle (Kaplan-Meier) prend en compte le fait que la dégénérescence structurelle ou la réopération pour dégénérescence structurelle entrent en compétition avec le risque de mortalité secondaire à d'autres causes. Elle prend donc en compte le risque de survenue de l'événement si le sujet ne meurt pas et fournit une estimation très pessimiste du risque de survenue d'un événement non léthal. En revanche, c'est la méthode de choix pour comparer la durabilité de différents types de prothèses [12].

La durabilité des bioprothèses valvulaires chirurgicales contemporaines est excellente. Ainsi, des résultats récents concernant la bioprothèse porcine Medtronic Mosaic en position aortique ont montré une survie sans dégénérescence structurelle à 15 ans de la chirurgie de 95,1 % (en actuel) et 86,3 % (en actuariel) [13]. Les données à 15 ans concernant la bioprothèse Hancock II sont comparables, avec une survie sans

REVUES GÉNÉRALES

Valvulopathies

une nouvelle plateforme, la CoreValve Evolut R, déjà disponible dans plusieurs pays européens, en France probablement dans 1 an. Redessinée et raccourcie pour faciliter l'accès aux coronaires, elle aura une force radiale plus homogène et une meilleure couverture de sa jupe de façon à réduire le risque de fuite périprothétique. Le positionnement visant à implanter la prothèse à une profondeur optimale de 3 mm sera facilité par une réponse 1:1 de la manette de déploiement. Elle sera surtout recapturable, repositionnable et réintégrable grâce à un renforcement de la capsule du cathéter.

L'introducteur EnVeo R sera intégré au cathéter, et offrira un diamètre externe réduit de 4 Fr par rapport à l'AccuTrak actuellement utilisé. Il permettra donc de continuer à augmenter le nombre des patients pouvant bénéficier d'une implantation transfémorale et à réduire le risque de complication vasculaire. L'ensemble aboutira donc à une meilleure sécurité d'utilisation, une meilleure reproductibilité du résultat grâce à la recapturabilité permettant un positionnement plus précis, donc une diminution du risque de fuite périprothétique et de trouble de conduction.

2. La valve mitrale

La décennie qui vient de s'écouler a été celle du traitement percutané de la valve aortique. Il y a fort à parier que celle qui commence sera celle de la valve mitrale. Les premières implantations percutanées sur valves mitrales natives ont été réalisées au cours des derniers mois avec des résultats mitigés et se heurtent à des problèmes techniques non encore maîtrisés.

La prothèse mitrale développée par Medtronic est caractérisée par une base atriale très large destinée à offrir une zone d'ancrage suffisante et à éviter les fuites périprothétiques et une portion ventriculaire munie de bras de support,

relativement courte pour éviter au maximum les interactions avec l'appareil sous-valvulaire.

Conclusion

Grâce à l'expérience acquise et aux résultats obtenus avec la CoreValve chez les patients à haut risque et grâce aux progrès de la prochaine plateforme Evolut R, les conditions semblent remplies pour envisager l'extension progressive des indications du TAVI aux populations à plus faible risque dans les prochaines années. Avec parallèlement le développement probable de l'implantation valvulaire mitrale par cathéter, le paysage cardiologique de la prochaine décennie va encore profondément changer, justifiant une coopération toujours plus étroite entre cardiologues et chirurgiens cardiaques.

Bibliographie

1. VAHANIAN A, ALFIERI O, ANDREOTTI F *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2012;33:2451-2496.
2. YAKUBOV SJ, on behalf of the CoreValve US Investigators. CoreValve US Pivotal Trial, Extreme risk iliofemoral. Study results. Washington, TCT 2014.
3. ADAMS DH, POPMA JJ, REARDON MJ *et al.* for the U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*, 2014;370:1790-1798.
4. LINKE A, WENAWESER P, GERCKENS U *et al.* for the ADVANCE study Investigators. Treatment of aortic stenosis with a self-expanding transcatheter valve: the International Multi-centre ADVANCE Study. *Eur Heart J*, 2014 Mar. 28 [Epub ahead of print]
5. PETRONIO AS on behalf of the ADVANCE II investigators. Procedural advancement. CoreValve ADVANCE II study findings. EuroPCR 2014.
6. DVIR D, WEBB J, BRECKER S, BLEIZIFFER S *et al.* Transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: results from the global valve-in-valve registry. *Circulation*, 2012;126:2335-2344.
7. DVIR D, WEBB JG, BLEIZIFFER S *et al.* Valve-in-Valve International Data Registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA*, 2014;312:162-170.
8. SERRUYS PW on behalf of SURTAVI Investigators. Updates from SURTAVI in intermediate-risk patients. TCT 2014.
9. VAN MIEGHEM NM, SCHIPPER ME, LADICH E *et al.* Histopathology of embolic debris captured during transcatheter aortic valve replacement. *Circulation*, 2013;127:2194-2201.
10. LINKE *et al.* CLEAN-TAVI. TCT 2014.
11. RODÉS-CABAU J. Is there a role for protective embolic devices? PCR London valves 2014.
12. AKINS CW, MILLER DC, TURINA MI *et al.* Councils of the American Association for Thoracic S, Society of Thoracic S, European Association for Cardio-Thoracic S and Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve M. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008;135:732-738.
13. ANSELM A, FLECHER E, RUGGERI VG *et al.* Long-term results of the Medtronic Mosaic porcine bioprosthesis in the aortic position. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014;147:1884-1891.
14. DAVID TE, ARMSTRONG S, MAGANTI M. Hancock II bioprosthesis for aortic valve replacement: the gold standard of bioprosthetic valves durability? *Ann Thorac Surg*, 2010;90:775-781.
15. KOVA J *et al.* CoreValve CE Pivotal: Long-term durability of the CoreValve transcatheter heart valve: 4-year outcomes. ACC 2014.
16. PAGNOTTA P, FERRANTE G, PRESBITERO P. Rescue "valve in valve" implantation after late onset CoreValve cusp rupture leading to acute massive aortic insufficiency. Catheterization and Cardiovascular Interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions. 2014;83:E283
17. SEEBURGER J, WEISS G, BORGER MA *et al.* Structural valve deterioration of a Corevalve prosthesis 9 months after implantation. *Eur Heart J*, 2013;34:1607.
18. ALAVI SH, GROVES EM, KHERADVAR A. The effects of transcatheter valve crimping on pericardial leaflets. *Ann Thorac Surg*, 2014;97:1260-1266.
19. KIEFER P, GRUENWALD F, KEMPFERT J *et al.* Crimping may affect the durability of transcatheter valves: an experimental analysis. *Ann Thorac Surg*, 2011;92:155-160.

Le Dr D. Himbert est Proctor pour Medtronic Inc. Le Dr D. Grisoli a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

REVUES GÉNÉRALES

Coronaires

Le vin est-il bon pour le cœur ?

RÉSUMÉ : Le vin exerce des effets chez l'homme, bénéfiques ou non, liés à l'alcool et aux polyphénols. La courbe en U de mortalité globale liée à l'effet de l'absorption d'alcool est connue depuis plus de 20 ans. Le vin y joue un rôle bénéfique majeur en diminuant la mortalité cardiovasculaire liée à la maladie coronaire par des effets favorables, surtout attribués au resvératrol du fait de ses différents mécanismes protecteurs vasculaires et anti-ischémiques.

La prise d'alcool a des effets défavorables sur la tension artérielle et la survenue d'arythmies. Cependant, les buveurs de vin présentent moins de risques que les autres buveurs grâce probablement aux polyphénols. Enfin, l'alcool est responsable d'une atteinte toxique du myocarde aboutissant à la constitution d'une cardiomyopathie dilatée. Toutefois, le vin rouge pourrait diminuer l'incidence de l'insuffisance cardiaque dans la population générale due à un rôle possible du resvératrol comme agoniste de la sirtuine.



→ **Y. JUILLIÈRE**

Département de Cardiologie,
Institut lorrain du Cœur et
des Vaisseaux, CHU Nancy-Brabois,
VANDŒUVRE-LÈS-NANCY.

Le vin comporte plus de 3 000 constituants dont l'alcool pour 8 à 15 % du volume selon les vins. Mais il existe également des composants phénoliques et polyphénoliques qui seraient à la base des propriétés bénéfiques attribuées à cette boisson. Ainsi, on distingue les composants flavonoïdes (flavonols, flavanols et anthocyanes) – surtout présents dans le vin rouge mais pour certains d'entre eux également dans le vin blanc – et les composants non flavonoïdes dont le plus connu est le resvératrol. Pourtant, la quantité de resvératrol n'est que d'environ 1 mg/L pour une quantité 1 000 fois supérieure de flavonoïdes. C'est dans le pinot noir que le resvératrol est le plus présent. Le resvératrol est responsable de nombreux effets biologiques connus qui lui confèrent un rôle dans la cardioprotection (**tableau I**) [1].

L'OMS recommande de ne pas dépasser 4 verres de boisson alcoolisée en une seule occasion. Lors de prises régulières, la dose à ne pas dépasser est de 2 verres par jour en moyenne pour la femme et 3 verres par jour en moyenne pour l'homme. Il est également néces-

- Antiagrégant plaquettaire
- Anti-inflammatoire
- Antioxydant
- Antitumoral
- Modificateur de la synthèse des eicosanoïdes
- Modulateur métabolique :
 - homéostasie du glucose
 - homéostasie du cholestérol
 - insulinosensibilisation
- Estrogénique
- Vasorelaxant

TABEAU I : Principaux effets biologiques du resvératrol.

saire de conserver au moins un jour par semaine sans aucune boisson alcoolisée. Il convient de rappeler qu'un verre de boisson alcoolisée correspond à un verre servi dans un bar, quelle que soit la boisson alcoolisée concernée. On considère alors que ce verre contient une dose moyenne de 10 grammes d'alcool (**fig. 1**).

Le vin exerce des effets chez l'homme, bénéfiques ou non, liés à l'alcool et aux polyphénols présents dans le breuvage [2, 3].

REVUES GÉNÉRALES

Coronaires

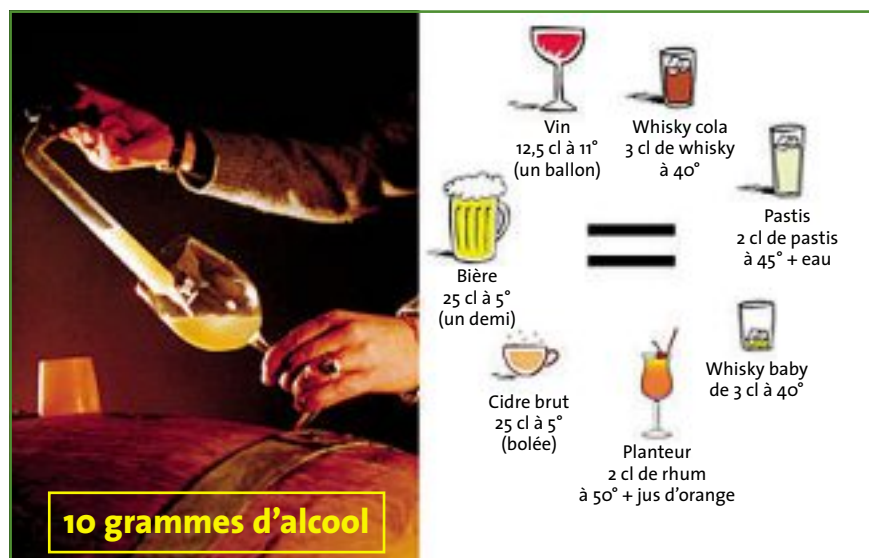


FIG. 1: Équivalence de dose d'alcool (10 g) selon les verres de boissons alcoolisées.

Rôle de l'alcool sur la mortalité

Le vin est une boisson alcoolisée. Or, il est bien connu que l'absorption d'alcool de façon chronique et en petites quantités a un effet variable sur la mortalité globale avec un effet favorable pour des petites quantités absorbées. Il s'agit de la fameuse courbe en U décrite depuis 20 ans [4]. Pour 1 à 3 verres par jour, la mortalité globale apparaît la plus faible comparée à une mortalité plus élevée pour des doses supérieures ou en l'absence de prise d'alcool.

L'explication principale avancée est l'effet favorable de la prise de boissons alcoolisées sur la mortalité cardiovasculaire qui diminue de plus en plus en fonction de la quantité absorbée alors que lorsqu'on dépasse 3 verres par jour, on augmente la mortalité liée aux effets délétères de l'alcool, notamment la mortalité par cancer. Malheureusement, il existe une importante susceptibilité individuelle d'ordre génétique qui explique que nous ne sommes pas tous égaux face à ce problème [5].

Rôle bénéfique du vin dans la maladie coronaire

Le vin joue un rôle bénéfique majeur dans la maladie coronaire. Comme le montrent toutes les études épidémiologiques et méta-analyses [6, 7], les polyphénols vont augmenter significativement le taux de HDL cholestérol de façon croissante en fonction du nombre modéré de verres de vin ingérés par semaine. On constate aussi une baisse significative du LDL cholestérol alors que le cholestérol total et les triglycérides ne sont pas modifiés. Le rôle des polyphénols présents dans le vin est protecteur sur le LDL cholestérol en diminuant l'oxydation du LDL et la formation de cellules spumeuses avec, par voie de conséquence, une réduction du risque de développement des lésions athéromateuses.

Les effets favorables du vin rouge sont surtout attribués au resvératrol par ses différents mécanismes protecteurs vasculaires avec inhibition des hormones vasoconstrictives, stimulation du NO, inhibition de l'agrégation plaquettaire, effet promoteur sur la NO-synthase, et

par ses mécanismes anti-ischémiques avec notamment des effets stimulants sur les récepteurs estrogéniques et des effets anti-apoptotiques (**tableau 1**) [2, 3]. Il convient d'ajouter à ces différents effets un rôle favorable du vin dans la thrombose avec diminution de l'agrégation plaquettaire et de la microviscosité membranaire plaquettaire, effets aussi probablement induits par les polyphénols. L'ensemble de ces mécanismes intervient pour expliquer la réduction de mortalité cardiovasculaire qui participe à la baisse de mortalité globale lors de faibles consommations, l'alcool aggravant le risque de cancer à fortes doses.

L'effet du vin sur la réduction de mortalité par cardiopathie ischémique n'est pas retrouvé avec les autres types de boissons alcoolisées, comme le confirme l'étude française PRIME avec effet favorable du vin seul sur la survenue d'événements coronariens graves (infarctus du myocarde ou mort subite) [8].

Rôle bénéfique du vin dans les pathologies cardiovasculaires liées à l'alcool

1. Pathologies cardiovasculaires liées à l'alcool

La prise d'alcool a des effets défavorables sur la tension artérielle avec augmentation progressive et significative des chiffres tensionnels en fonction de la consommation [9]. Il existe une forte influence génétique. De ce fait, recommander l'arrêt de toute boisson alcoolisée face à une hypertension artérielle débutante est de bon sens.

De même, l'alcool est responsable d'arythmies cardiaques, que ce soit par ingestion aiguë liée à une libération de catécholamines, ou par ingestion au long cours du fait du développement d'une fibrose myocardique et de la dilatation ventriculaire [10]. La survenue

d'une quelconque arythmie doit donc imposer l'arrêt de toute consommation alcoolique.

Mais c'est dans le domaine des cardiomyopathies dilatées que la toxicité de l'alcool est la plus connue sur le plan cardiovasculaire du fait d'un effet défavorable sur la fonction myocardique [11]. L'altération du myocarde par l'alcool est surtout due à des effets toxiques directs multiples mais également à des effets indirects liés à la malnutrition (déficit en thiamine) et aux effets secondaires de l'hypertension artérielle ou des arythmies induites (**tableau II**).

La prévalence de la cardiomyopathie dilatée alcoolique est de 3 à 40 % de l'ensemble des cardiomyopathies dilatées idiopathiques, et concerne surtout les hommes. La mortalité sans abstinence complète est d'environ 50 % à 4 ans. L'abstinence complète permet de réduire significativement cette mortalité pour l'amener au niveau de la mortalité de la cardiomyopathie dilatée non alcoolique.

POINTS FORTS

- ➞ Rôle majeur dans la maladie coronaire grâce aux polyphénols, notamment le resvératrol.
- ➞ La consommation de vin diminue la mortalité cardiovasculaire.
- ➞ Effets très favorables dans la pathologie coronaire et sur le cholestérol.
- ➞ Effets favorables possibles dans l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque comparé aux autres boissons alcoolisées.
- ➞ Recommandation : 1 à 2 verres (10 à 20 grammes d'alcool) par jour.

La quantité d'alcool nécessaire pour altérer la fonction myocardique n'est pas réellement connue mais des chiffres de 67 g d'alcool/jour pendant 20 ans ou de 45 g d'alcool/jour pendant 30 ans ont été avancés [12]. Il n'est pas impossible que la quantité globale nécessaire soit plus faible, voire beaucoup plus faible, car la toxicité myocardique de l'alcool dépendrait surtout d'une mauvaise prédisposition génétique. De principe, face à une cardiomyopathie dilatée considérée comme idiopathique, il convient de

recommander d'arrêter toute consommation d'alcool pour espérer une éventuelle régression de la pathologie en cas de susceptibilité myocardique sous-estimée [13].

2. Rôle bénéfique du vin dans les pathologies liées à l'alcool

Sur le plan de la tension artérielle, les buveurs de vin consommant moins de 60 g d'alcool par jour ont une réduction significative de la pression artérielle systolique comparativement aux patients abstinents et aux patients prenant d'autres boissons alcoolisées [14]. Encore une fois, les polyphénols pourraient compenser, voire annuler l'effet défavorable de l'éthanol.

En matière de fibrillation atriale, on constate en comparant les différents types de boissons alcoolisées que le vin semble induire moins de risques de fibrillation atriale que les autres types d'alcools bien que cela demeure statistiquement non significatif [15].

Enfin, dans l'insuffisance cardiaque, le vin rouge pourrait avoir des effets favorables avec une diminution de l'incidence de la pathologie dans la population générale. [16]. L'hypothèse avancée est celle du rôle possible du resvératrol comme agoniste de la sirtuine, facteur de longévité qui inactive l'effec-

Effets toxiques directs :

- Atteinte virale,
- Apoptose,
- Altérations de la fonction mitochondriale et du réticulum sarcoplasmique,
- Modifications structurales du réticulum mitochondrial,
- Altérations dans la synthèse protéique,
- Modifications de l'activité enzymatique de l'ATPase de la myosine,
- Modifications des mouvements calciques et des canaux calciques,
- Stress oxydatif,
- Activité de la superoxyde dismutase,
- Alcool déshydrogénase,
- Modifications génétiques,
- Altérations des mécanismes moléculaires.

Effets toxiques de substances additives :

- Cobalt.

Effets de la malnutrition :

- Déficience en thiamine.

Induction d'autres pathologies cardiovasculaires :

- Hypertension artérielle,
- Arythmies.

TABEAU II : Effets de la consommation d'alcool sur le myocarde.

20

Stimulation cardiaque sans sonde

RÉSUMÉ : Les implantations récentes des premiers stimulateurs sans sondes sont considérées comme une véritable révolution technologique. Se passer de la sonde de stimulation cardiaque était un rêve : grâce aux progrès technologiques et notamment à la miniaturisation des composants, on peut donc implanter des stimulateurs **VVIR sans sondes (leadless pacemaker)**.

La sonde de stimulation a toujours été un maillon faible du système. Avec ces stimulateurs, implantés par voie fémorale, l'ensemble batterie/électronique/électrodes est fixé au niveau du ventricule droit après ponction fémorale.

La première étude de validation est très prometteuse. Des cohortes plus importantes sont en cours d'études afin de valider la sécurité et l'efficacité de ces nouveaux stimulateurs.



→ **P. DEFAYE**
Unité de Rythmologie
et Stimulation cardiaque,
CHU de GRENOBLE.

Environ 750 000 stimulateurs cardiaques sont implantés par an dans le monde [1]. Cette technologie améliore la qualité de vie et réduit la mortalité des patients à risque. Cependant, elle est associée à des complications non négligeables per et post-procédure.

Environ 10 % des patients porteurs de stimulateurs cardiaques auront une complication au cours de leur suivi. Ces complications peuvent être liées au générateur (hématome, extériorisation, infection de loge), ou à l'accès veineux mais également à la mise en place de la sonde (pneumothorax, tamponnade, déplacement de sonde). À long terme, la sonde de stimulation cardiaque est considérée comme le maillon faible du système pouvant entraîner une thrombose veineuse, une rupture d'isolant ou du fil conducteur et une infection.

Ces complications sont d'autant plus fréquentes que les patients ont des comorbidités associées. Ces complications vont impacter le bénéfice de la stimulation cardiaque sur le plan médico-économique.

L'idée de la stimulation sans sonde a émergé il y a plus de 40 ans. Les premières implantations d'un système finalisé ont eu lieu en Europe et particulièrement en France en 2013. Il s'agit des premières implantations humaines et donc d'un véritable tournant dans l'histoire de la stimulation cardiaque.

Historique

Le premier stimulateur cardiaque a été implanté en Suède en 1958 par le Dr Sening. Le patient, qui présentait un bloc auriculo-ventriculaire complet, a survécu jusqu'en 2001. Il est décédé pour des raisons extracardiaques. Dans sa vie de patient stimulé, il a bénéficié de multiples remplacements et adjonctions de sondes [3]. D'emblée, dès les premières implantations de stimulateurs, la sonde est donc apparue comme étant un maillon faible du système de stimulation.

Dès le début des années soixante-dix, Spickler avait été décrit pour la première fois cet appareil avec système de délivrance par voie haute jugulaire. Cet appareil n'a jamais été implanté en rai-

REVUES GÉNÉRALES

Rythmologie

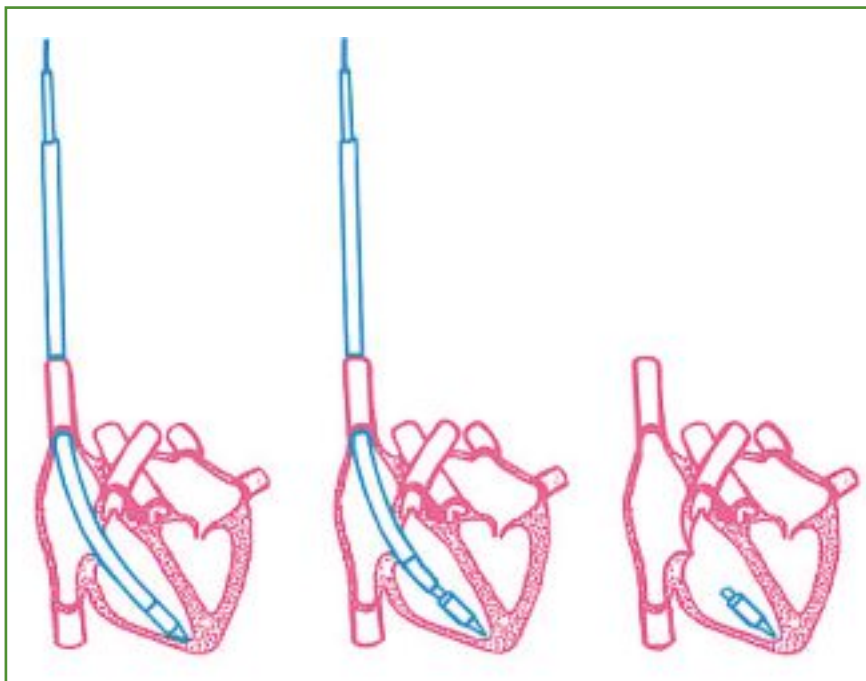


FIG. 1: Le système de stimulation sans sonde proposé par Spickler en 1970.

son des limites technologiques qui ont empêché son développement [4].

Ce n'est qu'en 2013 que les progrès technologiques ont permis de finaliser et implanter les premiers stimulateurs sans sondes.

Technologie sans sonde

Le premier stimulateur sans sonde commercialisé est l'appareil Nanostim de

St. Jude Medical. Il s'agit d'un appareil extrêmement miniaturisé puisqu'il fait 1 cm³ pour un poids de 2 g. Il est délivré *via* un introducteur fémoral d'un diamètre de 18 F. Il est fixé à la pointe du ventricule droit grâce à un hélix. Il s'agit d'un stimulateur VVIR. Sa longévité est de 9,8 années avec 100 % de stimulation à 2,5V. À 50 % de stimulation, sa longévité est estimée à 14 ans.

À son extrémité proximale, il y a un petit crochet qui permet éventuellement de

recupérer cet appareil grâce à un système de type lasso par voie basse. Cet appareil est programmable par télémetrie à faible consommation d'énergie.

Un autre appareil est développé par Medtronic. Il s'agit du stimulateur Micra de volume 0,8 cm³ et 2 g également, mais il est introduit *via* un introducteur fémoral de 22 F.

Quels sont les avantages de la stimulation sans sondes ?

Il s'agit d'une technique beaucoup moins invasive qui devient un acte de rythmologie interventionnelle beaucoup plus qu'un acte chirurgical puisqu'il n'y a plus de cicatrice. Le fait qu'il n'y a plus de sonde va, de façon évidente, entraîner moins de complications liées aux sondes.

L'implantation est réalisée par voie fémorale, et cela entraîne moins d'irradiation pour l'implanteur qui est plus à distance de la source de rayonnement. Le fait qu'il n'y a plus d'incision chirurgicale va diminuer le risque infectieux. Il n'y a plus de connexions entre sonde et boîtier. La miniaturisation entraîne l'absence d'antenne et donc la plus grande facilité à le rendre IRM compatible. Tout cela va avoir un impact médico-économique avec possibilité de réaliser l'acte en ambulatoire. L'absence de cicatrice et de boîtier au niveau pecto-



FIG. 2: Système de stimulation sans sonde St. Jude Medical Nanostim.



FIG. 3: Schéma de l'implantation du stimulateur Nanostim à l'apex du ventricule droit.

ral va faire disparaître les complications locales telles infection et extériorisation cutanée, voire hématome local.

Si on reprend point par point les diverses complications de la stimulation cardiaque actuelle, on peut dire que le risque de déplacement de sonde en stimulation conventionnelle est de 2,2 à 3,7 %. On peut penser qu'il sera réduit par l'absence de sonde en raison des moindres contraintes, notamment d'étirement qui peut faire mobiliser les sondes.

La voie d'abord sous-clavière entraîne un risque de pneumothorax de 1,6 à 2,6 %. Cela va disparaître avec la voie d'abord fémorale. Les risques de thrombose des axes veineux supérieurs, sous-claviers notamment, n'existent plus avec la stimulation sans sonde. Concernant le risque d'infection, la taille limitée de cet appareil sans sonde va également réduire le risque de greffe bactérienne.

Certains problèmes peuvent être liés à la connexion entre sonde et boîtier qui est un des points faibles. Le stimulateur sans sonde inclut la batterie, la micro-électronique et l'électrode dans un même boîtier miniaturisé.

Technique d'implantation

Après avoir ponctionné la veine fémorale, un introducteur de 18 Fr est inséré de préférence à droite. Le stimulateur est délivré grâce à un cathéter orientable au niveau du ventricule droit.

Quand le stimulateur est positionné à la pointe du ventricule droit, il est vissé, ce qui est confirmé par des marqueurs radio-opaques. Les seuils de stimulation, de détection et l'impédance sont réalisés par télémetrie inductive. Si ces mesures sont correctes, le stimulateur est libéré du cathéter de délivrance après avoir fait un petit test pour vérifier qu'il est bien fixé (*tug test*).

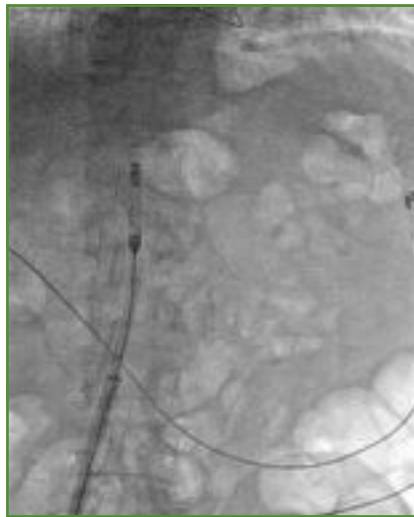


FIG. 4 : Introduction du stimulateur sans sonde et de son cathéter de délivrance au niveau de la veine fémorale droite et de la veine cave inférieure.

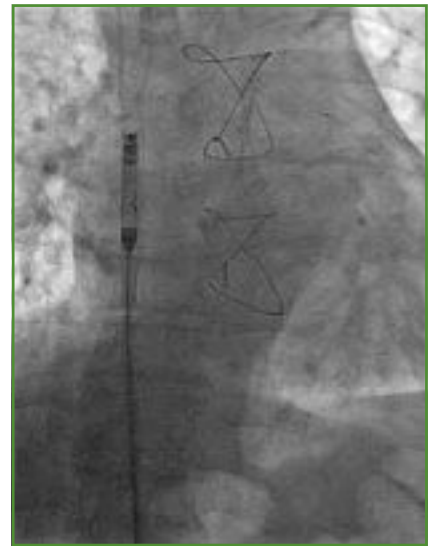


FIG. 5 : Progression du cathéter porteur et du stimulateur au niveau de l'oreillette droite.

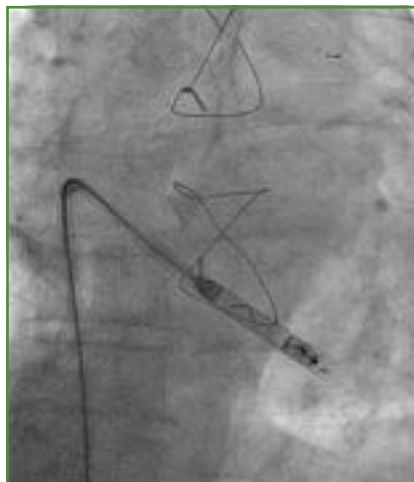


FIG. 6 : Orientation du cathéter et du stimulateur au niveau de sa position finale à l'apex du ventricule droit.



FIG. 7 : Le stimulateur sans sonde est vissé à la pointe du ventricule droit, et le cathéter est retiré.

Quelles sont les limites actuelles de la stimulation sans sonde ?

Pour l'instant, nous ne pouvons implanter que des stimulateurs VVIR. Le développement de stimulateurs double chambre est plus complexe car il va nécessiter le positionnement d'un stimulateur sans sonde au niveau de l'oreillette droite. La forme du stimulateur sans

sonde doit probablement être modifiée pour son positionnement dans l'oreillette afin de ne pas gêner le mouvement tricuspideen notamment. Faut-il le positionner ailleurs que sur la paroi latérale ? L'auricule droite paraît peu propice en raison du risque de perforation.

La communication sans fil entre les deux stimulateurs sans sondes oreillette droite et ventricule droit va nécessiter une

REVUES GÉNÉRALES

Rythmologie

consommation d'énergie significative, il faut donc progresser technologiquement sur ces systèmes. Des discussions sont en cours également concernant le positionnement du *pacemaker* sans sonde pour la stimulation du ventricule gauche (endocardique ou *via sinus coronaire*).

L'implantation est effectuée par l'intermédiaire d'un introducteur de gros diamètre, 18 F pour le Nanostim et 22 F pour le Micra. Cela peut entraîner des risques d'hématome ou fistule au niveau du point de ponction fémoral. Le risque d'embolisation dans les cavités droites existe (artère pulmonaire), et on peut donc être amené à récupérer cet appareil. Le repositionnement peut être effectué quand l'appareil n'a pas encore été largué. Concernant l'extraction, l'appareil Nanostim a été conçu avec la possibilité de réaliser l'extraction de cet appareil avec un lasso ou double lasso.

On ne connaît pas le devenir de ces appareils à long terme, notamment le risque d'encapsulation et fibrose qui pourrait rendre difficile l'extraction, et il faudra réfléchir entre deux stratégies: abandon de la sonde et réimplantation ou extraction.

La première étude clinique publiée

La première étude humaine a été publiée récemment [5]: 33 patients ont été inclus, 32 patients ont été implantés. Il s'agit d'une étude prospective non randomisée, en simple bras de l'efficacité et sécurité de l'implantation d'un stimulateur sans sonde. Les patients dépendants, porteurs d'une valve tricuspide mécanique, ayant déjà un stimulateur ou un défibrillateur ou étant suivis pour hypertension artérielle pulmonaire ont été exclus.

Le critère principal de sécurité sans complications a été étudié à 90 jours. Les critères secondaires d'efficacité comprennent le taux de succès, la durée d'implantation et les diverses mesures d'efficacité de l'implantation et du suivi (seuils de sensibilité et de stimulation, impédance, évaluation de l'asservissement). L'âge moyen des 33 patients inclus était de 77 ± 8 ans, et 67 % étaient des hommes. L'indication principale d'implantation était une FA associée à des troubles de conduction auriculo-ventriculaires pour 67 % des patients. Il y a eu une complication importante: 1 perforation du ventricule droit avec tamponnade et décès secondaire lié à un AVC. À 3 mois de suivi, les diverses mesures de sécurité de la stimulation étaient toutes stables et excellentes. Tout cela est donc parfaitement comparable à la stimulation conventionnelle avec sondes.

Conclusion

Nous vivons donc une véritable révolution technologique en stimulation cardiaque avec l'apparition et l'implantation des premiers stimulateurs sans sondes VVIR. On peut appeler cela une rupture technologique. La stimulation VVIR concerne environ 25 % des patients implantés d'un stimulateur cardiaque. Ces systèmes vont éliminer les problèmes liés au maillon faible qui est la sonde de stimulation: risque de dysfonction, thrombose, infection ainsi que les problèmes cutanés potentiellement induits par le stimulateur en position sous-claviculaire: extériorisation, abrasion, infection. Il faudra néanmoins valider la sécurité de ces nouveaux stimulateurs sur des études à plus grande échelle qui sont en cours. On peut espérer le

développement de système double chambre dans les 5 ans à venir.

Une des autres possibilités de développement concerne l'association du défibrillateur sous-cutané et d'un système sans sonde communiquant entre eux pour assurer la stimulation antitachycardique.

Enfin, dans les 10 prochaines années, la recherche va investir sur des systèmes rechargeables type récupérateur d'énergie (*energy harvester*) afin de réduire encore la taille des appareils en augmentant leur longévité et leur permettre de communiquer entre divers systèmes sans sondes (oreillette droite, ventricule droit et stimulation gauche).

Bibliographie

1. MOND HG, PROCLEMER A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009--a World Society of Arrhythmia's project. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2011;34:1013-1027.
2. UDO EO, ZUTTHOFF NP, VAN HEMEL NM *et al*. Incidence and predictors of short- and long-term complications in pacemaker therapy: the FOLLOWPACE study. *Heart Rhythm*, 2012;9:728-735.
3. SPICKLER JW, RASOR NS, KEZDI P *et al*. Totally self-contained intracardiac pacemaker. *J Electrocardiol*, 1970;3:325-331.
4. LARSSON B, ELMQUIST H, RYDEN L *et al*. Lessons from the first patient with an implanted pacemaker: 1958-2001. *PACE*, 2003;26:114-125.
5. REDDY V. *Circulation*, 2014, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006987.

L'auteur a déclaré être un des investigateurs de l'étude européenne sur le *nanostim leadless pacemaker*.

REVUES GÉNÉRALES

Cœur et sport

L'électrocardiogramme du jeune sportif: ce qui peut être pathologique

RÉSUMÉ: Les particularités de l'électrocardiogramme du sportif doivent être connues car si certaines modifications sont volontiers banales et physiologiques, à l'inverse certains aspects de la repolarisation devront faire éliminer une cardiopathie sous-jacente avec son risque potentiel de mort subite.



→ **V. GRIFFET**
Hôpital d'Instruction
des Armées Desgenettes,
Service de Cardiologie, LYON.

En 2012, 17,6 millions de licences sportives ont été délivrées en France par les différentes fédérations sportives agréées par le ministère chargé des Sports dont plus de la moitié à des individus de moins de 20 ans. Par ailleurs, 8 % de ces licenciés ont une pratique sportive de compétition (chiffres du ministère de la Jeunesse et des Sports).

Si la promotion de la pratique régulière d'une activité physique et sportive comme facteur de santé est une priorité de santé publique, elle peut néanmoins être responsable d'accidents et notamment de morts subites dramatiques.

Grâce à différents registres italiens et américains en particulier, on peut estimer l'incidence de la mort subite chez les athlètes entre 2,3 et 4,4/100 000/an [1]. Or, chez les jeunes athlètes (âge < 35 ans), les étiologies de ces morts subites vont être dominées par des cardiopathies génétiques: principalement la cardiomyopathie hypertrophique (CMH), la dysplasie arythmogène du ventricule droit (DAVD), les canaloopathies (syndrome du QT long...), ou encore les naissances anormales des coronaires (**fig. 1**) [1].

Ainsi, si l'examen clinique est important lors de la visite de non contre-

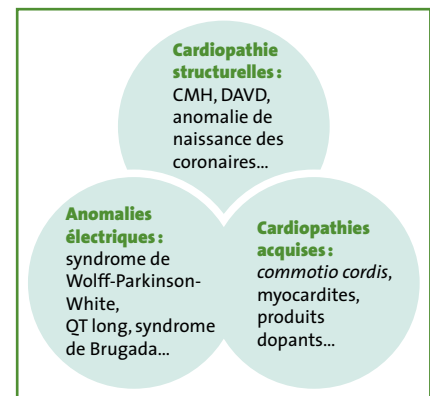


FIG. 1 : Étiologies des morts subites chez les sportifs de moins de 35 ans (d'après [1]).

indication à la pratique d'un sport, l'électrocardiogramme a un rôle essentiel car ces cardiopathies vont s'accompagner d'un certain nombre d'anomalies électrocardiographiques permettant de les suspecter. De même, il est bien établi actuellement que l'examen clinique seul ne permet de dépister que 3 % de ces cardiopathies alors que couplé à la réalisation d'un électrocardiogramme, c'est 60 % de ces cardiopathies qui pourront être dépistées.

C'est dans ce contexte qu'un certain nombre d'instances internationales comme le CIO (Comité International Olympique), la FIFA (Fédération Internationale de Football), ou encore l'ESC (Société Européenne de

REVUES GÉNÉRALES

Cœur et sport

Cardiologie) recommande sa réalisation chez les sportifs professionnels. Enfin, même chez les sportifs non professionnels mais devant participer à une compétition, la SFC (Société Française de Cardiologie) recommande depuis 2009 la réalisation d'un électrocardiogramme dès l'âge de 12 ans, à renouveler tous les 3 ans jusqu'à 20 ans, puis tous les 5 ans jusqu'à 35 ans.

Ainsi, si l'électrocardiogramme apparaît capital, la difficulté de son interprétation chez le sportif va être liée au fait qu'un entraînement physique et sportif dès lors qu'il est suffisamment intense et prolongé (≥ 6 à 8 heures de sport/semaine) peut entraîner, par le biais d'une hypertonie vagale notamment, des modifications de celui-ci sans que ces modifications ne soient nécessairement le témoin d'une cardiopathie sous-jacente. S'il est important de dépister les cardiopathies à risque de mort subite, il ne faut pas à l'inverse contre-indiquer à tort la pratique sportive devant des modifications physiologiques de l'électrocardiogramme.

On dispose ainsi de données bien étayées concernant les variations physiologiques de l'électrocardiogramme du sportif, et ces modifications ont fait l'objet de recommandations américaines et européennes sur le cœur d'athlète. Ainsi, la découverte d'une bradycardie sinusale, d'un bloc de branche droit incomplet, d'un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré ou encore de critères isolés (sans troubles de la repolarisation associés) d'hypertrophie ventriculaire gauche électrique, ne nécessitent pas la réalisation d'exams complémentaires [2].

À l'inverse, la mise en évidence de troubles de la repolarisation est plus "inconfortable" car s'ils sont assez fréquents chez les sportifs adolescents, ils doivent faire redouter une CMH ou une DAVD.

POINTS FORTS

- ➞ L'électrocardiogramme du jeune sportif est normal dans l'immense majorité des cas.
- ➞ Bradycardie sinusale, bloc de branche droit incomplet, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré ou la présence de critères électriques isolés d'hypertrophie ventriculaire gauche sont volontiers banals chez l'athlète.
- ➞ Les troubles de la repolarisation doivent toujours inciter à la prudence et faire éliminer une cardiopathie sous-jacente.

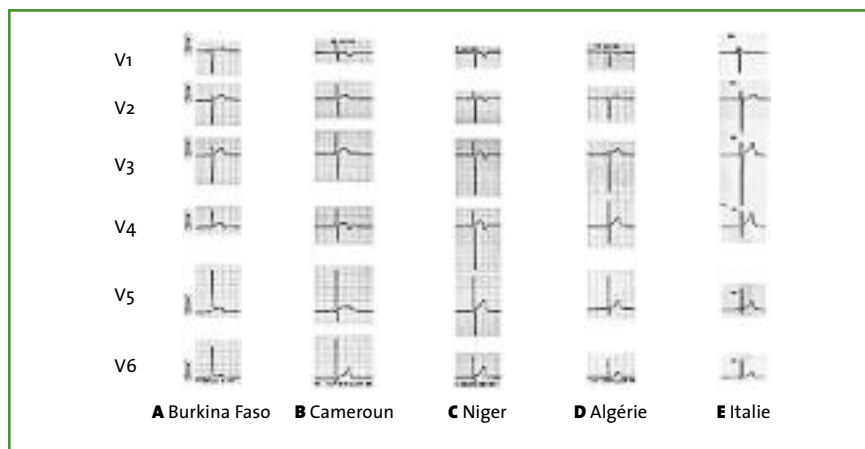


FIG. 2 : Particularités ethniques de l'électrocardiogramme (d'après [4]).

Un certain nombre d'éléments sont alors essentiels à recueillir. L'interrogatoire doit s'assurer d'une pratique physique et sportive suffisamment intense et prolongée pour pouvoir modifier l'électrocardiogramme mais aussi s'assurer de l'absence de symptômes à l'effort (douleur thoracique, palpitations, syncopes...) qui doivent alors faire craindre une cardiopathie sous-jacente tout comme l'examen clinique à la recherche d'un souffle cardiaque notamment.

Enfin, on dispose de travaux dans la littérature qui incitent à une grande prudence devant des troubles de la repolarisation s'étendant au-delà de V1 V2, ou présents dans les dérivations inférolatérales chez les sportifs de plus

de 16 ans car ils sont alors très souvent les témoins d'une cardiopathie sous-jacente [3].

Malheureusement, ce n'est pas toujours aussi simple car il existe aussi des particularités électrocardiographiques d'ordre ethnique. Il a ainsi pu être démontré que les troubles de la repolarisation sont plus fréquents chez les sportifs d'origine afro-caribéenne par rapport aux sportifs d'origine caucasienne, et que ces particularités sont encore plus marquées chez les athlètes originaires d'Afrique subsaharienne (*fig. 2*) [4].

D'autres difficultés peuvent être rencontrées lors de l'interprétation de l'électrocardiogramme du sportif; il

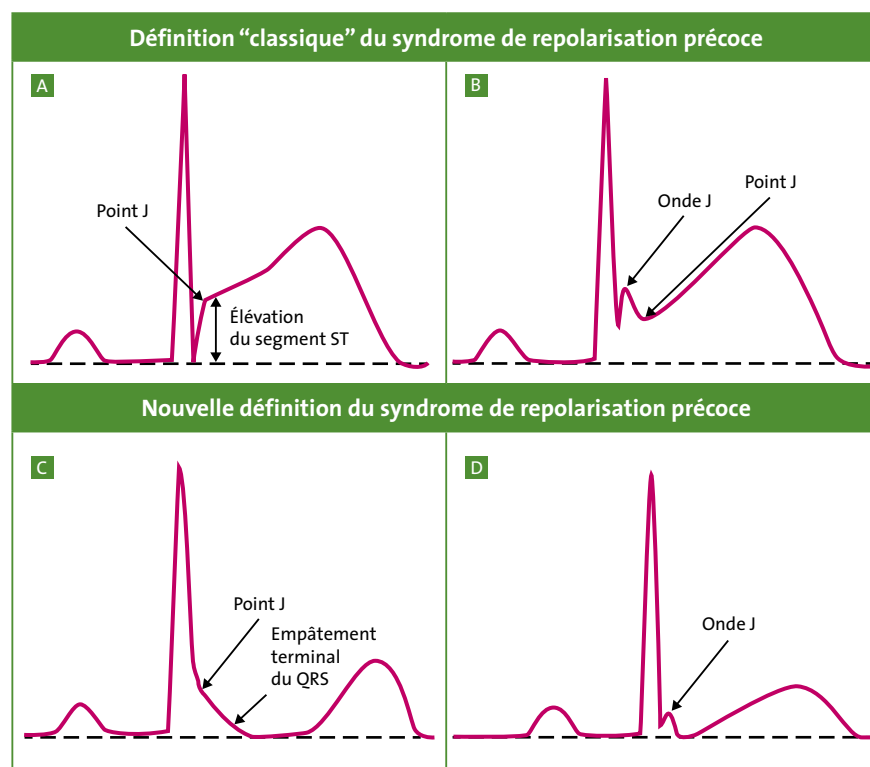


FIG. 3 : Définitions du syndrome de repolarisation précoce (d'après [9]).

s'agit en particulier de la valeur de l'intervalle QT. En effet, il peut être allongé chez le sportif de haut niveau sans être nécessairement le témoin d'un authentique syndrome du QT long avec son risque inhérent de mort subite. Ainsi, il y a longtemps eu des discordances entre experts européens et américains concernant les valeurs "limites" à accepter. S'il existe actuellement un consensus sur les valeurs seuils à ne pas dépasser (QT corrigé Bazett < 470 ms chez l'homme et < 480 ms chez la femme), la formule de correction de l'intervalle QT non linéaire de Bazett devrait être abandonnée au profit de formules linéaires moins dépendantes de la fréquence cardiaque, ce qui a un intérêt certain chez les sportifs, telles la formule de Hodges (QT corrigé : QT mesuré $- 1,75$ [FC-60]), comme cela a été démontré dans un très beau travail [5] et comme cela est recommandé par l'AHA/ACCF/HRS depuis 2009 [6].

Enfin, il faut dire un mot de l'aspect de repolarisation précoce observé y compris dans sa nouvelle définition (fig. 3) chez 25 à 30 % des athlètes, aspect qui apparaît éminemment évolutif au cours de la saison du sportif et se révélant plutôt comme un témoin de l'état de forme de l'athlète [7]. Il est important de préciser qu'il ne s'agit pas actuellement, chez un sportif asymptomatique, d'une contre-indication à la pratique du sport.

En conclusion, l'électrocardiogramme du jeune sportif est donc le plus souvent normal [8]. On dispose d'un consensus récent ayant regroupé des sociétés savantes américaines et européennes qui correspond aux "critères de Seattle" [9] et qui permet de définir les modifications électrocardiographiques observées dans le cœur d'athlète n'ayant pas besoin d'examen complémentaires de celles nécessitant d'autres investigations pour éliminer une cardiopathie sous-jacente (tableaux I et II).

Modifications physiologiques de l'électrocardiogramme du sportif

- Bradycardie sinusale (≥ 30 /min).
- Arythmie respiratoire.
- Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.
- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré type Luciani-Wenckebach.
- Rythme d'échappement jonctionnel.
- Bloc de branche droit incomplet.
- Critères isolés d'hypertrophie ventriculaire gauche électrique.
- Aspect de repolarisation précoce.
- Sus-décalage du segment ST en dôme associé à des ondes T négatives dans les dérivations V₁ V₄ chez les athlètes afro-caribéens.

TABLEAU I : D'après [9].

Données électrocardiographiques considérées comme anormales chez le sportif, nécessitant la réalisation d'examen complémentaires

- Bradycardie sinusale (< 30 /min).
- Bloc de branche gauche.
- Troubles du rythme supraventriculaire et ventriculaire.
- Troubles de la repolarisation (ondes T négatives étendues, sous-décalage du segment ST).
- Ondes Q profondes > 3 mm dans plus de deux dérivations.
- Critères électriques d'hypertrophie ventriculaire droite.
- Préexcitation, aspect évocateur de syndrome de Brugada.
- Intervalle QT corrigé ≥ 470 ms chez l'homme et ≥ 480 ms chez la femme.
- Intervalle QT corrigé ≤ 320 ms.
- Déviation axiale extrême.

TABLEAU II : D'après [9].

Bibliographie

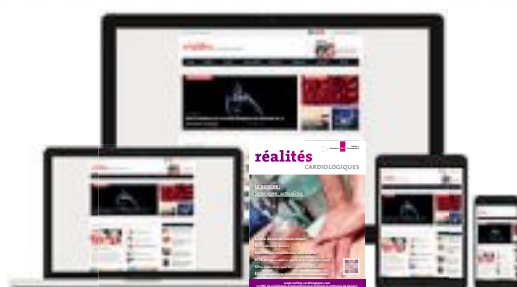
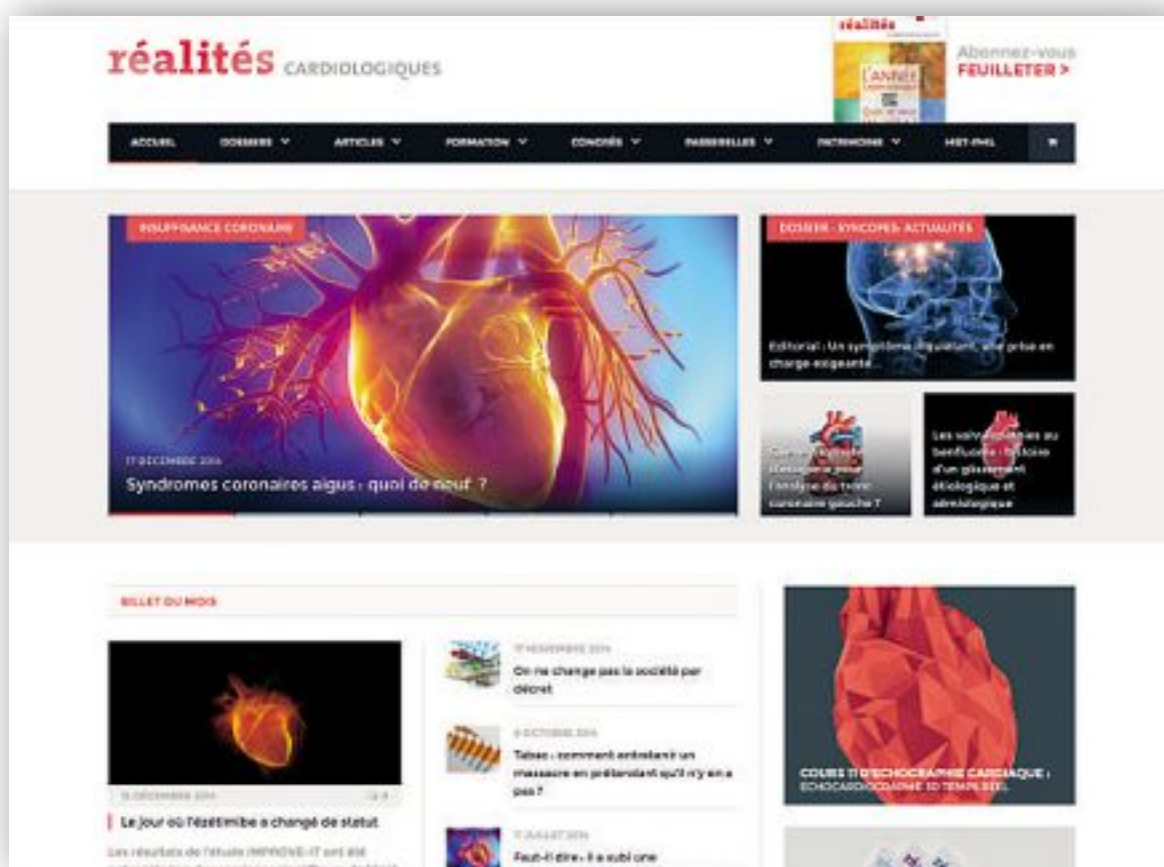
1. CHANDRA N, BASTIAENEN R, PAPADAKIS M *et al.* Sudden cardiac death in young athletes. *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:1027-1040.
2. CORRADO D, PELLICIA A, HEIDBUCHEL H *et al.* Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J*, 2010;31:243-259.

REVUES GÉNÉRALES

Cœur et sport

3. PAPADAKIS M, BASAVARAJAIAH S, RAWLINS J *et al.* Prevalence and significance of T-wave inversions in predominantly Caucasian adolescent athletes. *Eur Heart J*, 2009;30:1728-1735.
4. DI PAOLO FM, SCHMIED C, ZERGUINI YA *et al.* The athlete's heart in adolescent africans : an electrocardiographic and echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*, 2012;59:1029-1036.
5. LUO S, MICHLEK K, JOHNSTON P *et al.* A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *Journal of Electrocardiology*, 2004;37:81-90.
6. RAUTAHARJU PM, SURAWICZ B, GETTES LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. *Circulation*, 2009;119:e241-e250.
7. JUNTILA MJ, SAGER SJ, FREISER M *et al.* Inferolateral early repolarization in athletes. *J Interv Card Electrophysiol*, 2011; 31:33-38.
8. GRIFFET V, FINET G, DI FILIPPO S *et al.* Athlete's heart in the young: electrocardiographic and echocardiographic patterns in 107 french athletes. *Ann Cardiol Angeiol*, 2013;62:116-121.
9. DREZNER JA, FISCHBACH P, FROELICHER V *et al.* Normal electrocardiographic findings: recognising physiological adaptations in athletes. *Br J Sports Med*, 2013;47:125-136.

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



**Adaptable sur
tous les supports
numériques**

Intérêt de l'échocardiographie dans l'hypertension pulmonaire (HTP)

RÉSUMÉ : Dans le contexte de l'hypertension pulmonaire (HTP), l'échocardiographie (ETT) est un examen clé. Elle joue un rôle diagnostique chez les sujets à risque asymptomatiques et chez les patients symptomatiques se plaignant de dyspnée. Chez les patients atteints d'HTP, elle permet de déterminer la sévérité de la maladie et son pronostic. Grâce au Doppler, il existe plusieurs façons d'estimer les pressions pulmonaires. Dans l'HTP chronique, en réponse à l'élévation des résistances pulmonaires, l'échocardiographie permet d'analyser les changements dans la géométrie du ventricule droit (VD), l'interaction ventricule droit-ventricule gauche (VD-VG) et la fonction systolique VD. Pour prédire de façon fiable et efficace les variations et le pronostic dans le suivi des HTP, les valeurs doivent être faciles à mesurer, reproductibles et avoir un intérêt clinique. L'ETT permet aussi d'orienter le diagnostic étiologique des différentes HTP, en particulier les HTP liées aux cardiopathies gauches, de loin les plus fréquentes.



→ E. BERTHELOT, L. HILPERT,
R. RIFAI, H. REZGUI,
A. BOUCHACHI, P. ASSAYAG
Service de Cardiologie,
Pôle Thorax, CHU Bicêtre,
LE KREMLIN-BICÊTRE.

Estimer les pressions pulmonaires

Le diagnostic d'HTP repose sur une mesure de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) par cathétérisme cardiaque. La valeur seuil définie par les consensus d'expert est une PAP moyenne supérieure à 25 mmHg au cathétérisme cardiaque droit [1, 2]. Cependant, le cathétérisme cardiaque est un examen invasif et pas très facile d'accès. L'échocardiographie, comme examen non invasif, joue un rôle important dans le *screening* des patients. La principale mesure utilisée en pratique quotidienne en échocardiographie pour estimer la PAP est la mesure de la PAP systolique utilisant le flux de régurgitation tricuspidienne (IT) en Doppler continu. La chute de pression entre le VD et l'oreillette droite (OD) est estimée par l'équation de Bernoulli simplifiée $4 \times V^2$ ou V est la vitesse maximale de l'IT en Doppler continu (*fig. 1*). Si on estime la pression dans l'oreillette droite (POD), alors la PAP est estimée par $4V^2 + POD$

en l'absence de sténose pulmonaire. Le diagnostic d'HTP est improbable pour une vitesse maximale d'insuffisance tricuspidienne ($V_{max IT}$) < 2,8 m/s, possible entre 2,9 et 3,4 m/s et probable pour une $V_{max d'IT}$ > 3,4 m/s [3].

Pour une analyse fiable, le flux de régurgitation doit être suffisant et l'enveloppe complète visible. Les gains doivent être ajustés de façon optimale. Plusieurs vues échocardiographiques doivent être utilisées pour obtenir la V_{max} la plus élevée, car le flux de régurgitation est souvent excentré. La mesure doit se faire de préférence en téléexpiratoire. En fibrillation auriculaire, il faut moyenner les mesures sur 5 à 10 cycles. Lors des IT laminaires, l'équation de Bernoulli n'est pas valide, et on ne peut pas utiliser la formule dans ces cas-là. Par ailleurs, l'estimation de la POD est déterminante, et a été redéfinie dans les *guidelines* [4]. Dans les nouvelles recommandations, la POD maximale est définie à 15 mmHg [5]. Les sources d'erreurs dans l'évaluation de la PAPs sont mentionnées dans le *tableau I*.

REVUES GÉNÉRALES

Échographie

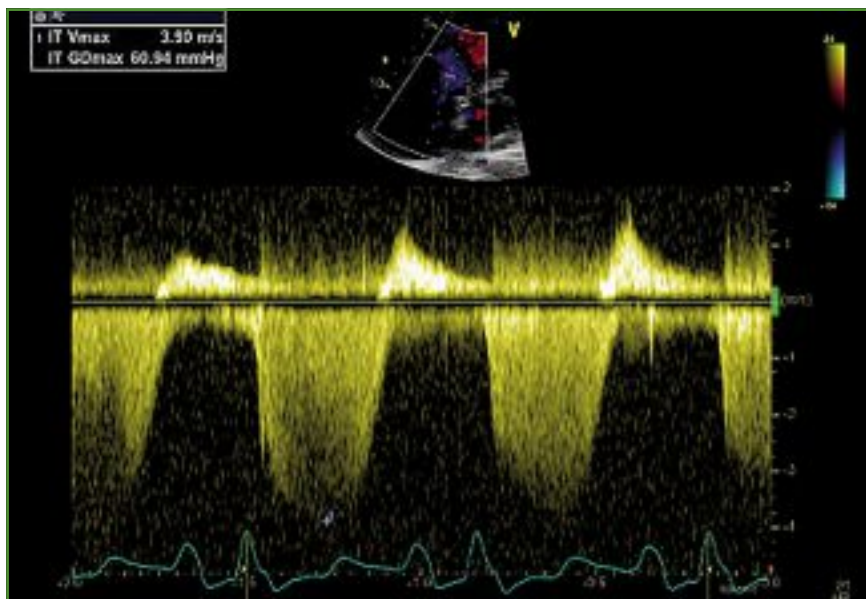


FIG. 1 : Estimation de la PAP par la mesure de la Vmax de l'IT. Le curseur est bien aligné sur la direction du jet de fuite en couleur, le réglage des gains est optimisé, la Vmax est bien visible sans extrapoler la vitesse maximale, le réglage des vitesses en abscisse est optimisé.

Potentielles sources d'erreur et limites liées à l'estimation de la PAP par échocardiographie

- Enveloppe du flux d'IT ou d'IP incomplète.
- Mauvais ajustement du gain Doppler.
- Mauvais alignement du curseur avec le jet d'IT.
- Absence d'IT.
- Fibrillation atriale, avec variation des Vmax d'IT.
- IT sévère.
- Sténose pulmonaire.
- Mauvaise estimation de la POD.
- Décalage temporel important entre la réalisation du cathétérisme cardiaque et l'échographie, avec utilisation de thérapeutique entre les examens.
- Dépendance du cathétérisme face aux conditions de charge.

TABLEAU I.

Indices

- $PAPs = 4 \times Vmax\ IT^2 + POD$
- $PAPs = 3\ PAPm - 2\ PAPd$
- Si shunt intracardiaque $PAPs = PAS - 4V\ (CIV)\ 2$
- $PAPm = 2 + (0,61\ PAPs)$
- $PAPm = 79 - 0,45\ (\text{temps d'accélération pulmonaire dans la chambre de chasse pulmonaire})$
- $PAPm = 4 \times (Vmax\ d'IP)\ 2 + POD$
- $PAPd = 4 \times (Vtélédiastolique\ d'IP)^2 + POD$

Approche semi-quantitative :

- temps de relaxation isovolémique du VD < 40 ms → pas d'HTAP (spécificité de 100 %);
- temps d'accélération du flux sous-pulmonaire < 100 ms → $PAPm > 20\ mmHg$.

TABLEAU II : Autres méthodes d'estimation de la PAP (pression en mmHg).

L'estimation de la PAP systolique par le flux d'IT a été validée par de nombreuses études et méta-analyses. Cependant, elle fait l'objet d'une controverse, puisque les corrélations avec les valeurs obtenues au cathétérisme cardiaque sont parfois très différentes. Ceci peut être expliqué par des biais dans les études : registres hétérogènes, opérateurs de différentes qualités, erreur dans l'estimation de la POD... Il existe des limites qu'il faut accepter dans l'estimation de la PAP en échocardiographie, inhérente à toute technique [6].

Enfin, plusieurs auteurs ont cherché à obtenir d'autres moyens d'estimation de la PAP qui sont référencés dans le **tableau II**.

Analyser le retentissement sur le ventricule droit

Dans l'HTP chronique, il y a une augmentation lente et progressive des résistances pulmonaires par mécanisme de remodelage des artérioles pulmonaires sur l'ensemble du territoire vasculaire pulmonaire, et il s'y associe à un dysfonctionnement endothélial. Le retentissement sur les cavités cardiaques droites apparaît donc progressivement en cas de pathologie chronique, ou en aigu en cas d'embolie pulmonaire importante, du fait que les résistances vasculaires pulmonaires augmentent brusquement [7].

L'ETT permettra d'apporter des informations complémentaires par rapport au cathétérisme cardiaque droit sur des paramètres morphologiques et fonctionnels.

1. Évaluation anatomique du ventricule droit

L'évaluation anatomique du ventricule droit est difficile du fait de la configuration du VD. Il a une forme géométrique entourée autour du VG, en pyramide tronquée, à paroi fine, avec trois parties :

la base avec l'anneau tricuspide, la valve, les cordages et les muscles papillaires, le myocarde apical trabéculé et l'infundibulum pulmonaire.

Une analyse complète anatomique doit mentionner: le volume/surface VD, La forme du VD, la présence d'une hypertrophie VD et la présence de masses anormales potentielles. Il est aussi important de considérer que la taille du VD dépend des conditions de charge, et qu'en cas de dysfonction VD la Vmax de l'IT et la taille du VD seront différentes que lorsque la fonction VD est préservée.

L'évaluation morphologique des différentes cavités cardiaques est possible dans différentes incidences [4, 8] (**fig. 2**). La coupe parasternale grand axe permet de mesurer le diamètre télédiaastolique du VD, en étant perpendiculaire à la paroi libre du VD. Cette coupe permet aussi de mesurer l'épaisseur du VD. En coupe apicale quatre cavités, la mesure

Dimension	Moyenne (IC 95 %)
• Diamètre télédiaastolique (TD) VD en 4 cavités (mm)	28 (23-33)
• Diamètre basal VD (mm)	33 (31-35)
• Diamètre longitudinal VD (mm)	71 (67-75)
• Surface télédiaastolique VD (cm ²)	18 (16-19)
• Surface télésystolique du VD (cm ²)	9 (8-10)
• Volume télédiaastolique du VD (mL/m ²)	65 (54-76)
• Épaisseur TD VD en sous-costal (mm)	5 (4-5)
• Diamètre VD en parasternale grand axe (mm)	25 (23-27)
• Diamètre infundibulum proximal VD en petit axe (mm)	28 (27-30)
• Diamètre distal infundibulum VD en petit axe	22 (17-26)
• Surface OD (cm ²)	14 (14-15)

TABEAU III : Principales valeurs morphologiques mesurées sur les cavités droites. Valeur moyennes et écarts-types.

de la longueur du VD de l'anneau à l'apex est possible, ainsi que la largeur télédiaastolique mesurée à l'extrémité des feuillets tricuspides. Les surfaces télédiaastoliques et télésystoliques sont mesurables. On peut aussi comparer les largeurs télédiaastoliques VD et VG dans la même coupe, ce qui est un bon

reflet de dilatation du VD. Le **tableau III** résume les principales dimensions et leurs valeurs moyennes.

2. Taille de l'OD et de la veine cave inférieure (VCI)

La taille de l'oreillette droite (OD) reflète l'élévation chronique des pressions de remplissage VD. Cette mesure a une valeur diagnostique et pronostique et est réalisée en apicale quatre cavités, et peut être indexée à la surface corporelle. La taille de la veine cave inférieure, explorée par voie sous-costale, permet d'évaluer les pressions de l'OD et donne un reflet de la volémie.

L'estimation des pressions de l'oreillette droite déduite de la taille de la veine cave inférieure et de sa collapsibilité, telle qu'elle est actuellement admise dans les recommandations, est détaillée dans le **tableau IV** [5]. La veine cave

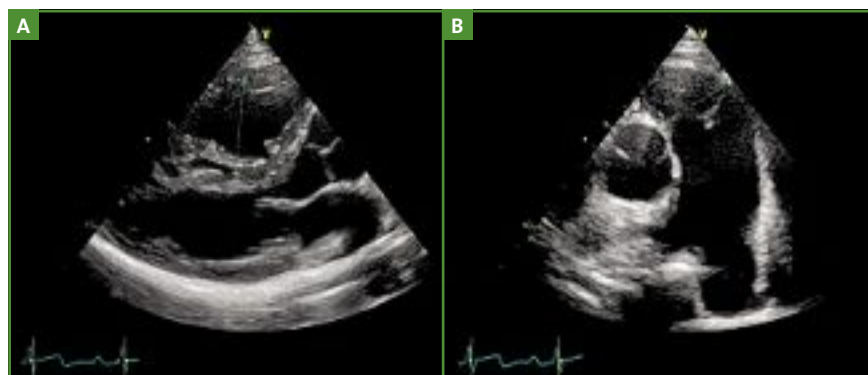


FIG. 2 : Mesure des dimensions de la chambre de chasse du ventricule droit. Diamètre proximal sur une coupe parasternale grand axe (A) et diamètre distal permettant une mesure du débit pulmonaire, avec en aval le départ de l'artère pulmonaire et les deux artères pulmonaires (B).

	Normal (0-5 [3] mmHg)	Intermédiaire (5-10 [8] mmHg)	Élevé (15 mmHg)
Diamètre de la veine cave	≤ 2,1 cm	≤ 2,1 cm	> 2,1 cm
Collapsibilité (<i>sniff test</i>)	> 50 %	< 50 %	> 50 %
Autres indices d'élévation POD			Profil restrictif E/e' tricuspide > 6 Flux diastolique prédominant dans les veines hépatiques (fraction systolique de remplissage < 55 %)

TABEAU IV : Valeur de la POD selon la variabilité de la taille de la VCI.

REVUES GÉNÉRALES

Échographie

peut être de grande taille chez le sujet jeune et mince – en cas d'insuffisance veineuse – et chez le sujet athlétique, sans que cela ait une signification pathologique. En cas de pathologie chronique responsable d'une augmentation chronique des pressions droites, la veine cave inférieure est alors toujours dilatée, sans variation respiratoire, et il est difficile alors d'estimer la volémie et la pression dans l'oreillette droite.

3. Analyse de l'interaction VD-VG

Du fait de l'interdépendance VD-VG, la surcharge en pression du ventricule droit se traduit par un aplatissement ou une inversion de la courbure septale. Un indice utile est l'indice d'excentricité, qui rapporte le diamètre antéropostérieur du ventricule gauche au diamètre postéroseptale mesuré sur une coupe parasternale petit axe en médioventriculaire. La valeur normale de cet indice est de 1. En cas d'HTP, l'indice est augmenté en télédiastole et télesystole. Cet indice a une valeur pronostique dans l'HTP (*fig. 3 et 4*).

L'analyse de la cinétique septale, notamment la présence d'une inversion de la courbure septale, est aussi un bon reflet

de la pression dans le VD qui s'élève de façon importante. Cette anomalie est visible en coupe quatre cavités : le VG est de petite taille, avec un rapport des diamètres VG/VD < 1.

4. Fonction systolique ventriculaire droite

La mesure du volume ventriculaire droit est rendue difficile en échocardiographie par sa géométrie complexe. Il n'existe pas de modèle mathématique simple pour évaluer le volume VD. L'examen de référence pour l'étude du volume VD est l'IRM cardiaque. L'échocardiographie 3D est une méthode qui semble plus fiable que l'échocardiographie 2D pour l'étude des volumes VD ; cependant, une étude comparant l'IRM à l'échocardiographie 3D a montré une sous-estimation des volumes VD en écho/IRM cardiaque [9]. En échocardiographie 3D, le volume TD VD est de 65 mL/m² (IC 95 % : 54-76) en moyenne. La valeur limite inférieure normale retenue pour la fraction d'éjection VD en ETT est de 44 % (IC 95 % : 38-50).

La fonction systolique VD est estimée de façon plus aisée par la fraction de raccourcissement de surface (FRS VD)

(surf TDVD-surf TSVD/surf TDVD) de bonne faisabilité et une corrélation avec la fraction d'éjection (FE) VD obtenue en IRM et en scintigraphie. La valeur pronostique de la FRS VD a été montrée. Une valeur limite basse seuil de 35 % (IC 95 % : 32-38) a été retenue. La valeur normale moyenne admise est de 49 % (IC 95 % : 47-51).

L'indice de Tei est un indice de fonction globale, calculé à partir du Doppler pulsé. Il correspond au temps entre la fermeture et l'ouverture de la valve tricuspide rapporté au temps d'éjection. Cet indice augmente en cas d'insuffisance ventriculaire droite. Il a été rapporté comme indice pronostique.

5. Indices de fonction longitudinale VD

Le VD se contracte principalement grâce à des fibres orientées dans un sens longitudinal, allant de la base (anneau) vers l'apex. Deux paramètres permettent d'apprécier cette donnée, en notant qu'il s'agit seulement d'une estimation partielle de la FEVD. Le TAPSE est un paramètre simple à réaliser – reproductible, fiable, facilement utilisable en routine – mesurant l'excursion systolique de l'anneau



FIG. 3 : Mesure de l'index d'excentricité télédiastolique du ventricule gauche chez un patient porteur d'une HTP chronique sévère. Du fait de la surcharge en pression, l'indice est augmenté à plus de 1,5.



FIG. 4 : Mesure de la surface télédiastolique du ventricule droit chez un patient porteur d'une HTP sévère. La mesure de la fraction de raccourcissement de surface est déterminée à partir de la planimétrie du ventricule droit en télédiastole et en télesystole (STD-STs)/STD ? 100 avec STD : surface télédiastolique VD ; STs : surface télesystolique VD.

tricuspide en TM en positionnant le curseur en échographie 2D à l'anneau tricuspide (**fig. 5**), en s'alignant sur la paroi latérale VD sur une coupe apicale des quatre cavités. La valeur limite inférieure du TAPSE a été fixée à 16 mm (IC 95 % : 15-18) d'excur-

sion systolique, et ce paramètre a une valeur pronostique reconnue [10]. L'enregistrement en Doppler tissulaire à l'anneau tricuspide de la vélocité myocardique maximale systolique est un autre paramètre fiable, reproductible, qui estime la fonction systolique

longitudinale en étant bien corrélé à la FEVD isotopique (**fig. 6**). Il est nécessaire que le curseur en apicale des quatre cavités soit bien aligné à l'apex et la paroi latérale VD pour obtenir une valeur fiable et reproductible. La valeur seuil limite retenue est 10 cm/s [9-11]. Ce paramètre a lui aussi une valeur pronostique étudiée dans l'HTP [11].

6. Autres indices de fonction

D'autres paramètres ont été moins évalués dans le contexte de l'HTP. L'accélération myocardique isovolumique estimée en Doppler tissulaire couleur, le pic de vitesse de contraction isovolumique sont des paramètres peu dépendants des conditions de charge, mais sont peu évalués et peu reproductibles.

La dp/dt du VD est mesurée sur le flux d'insuffisance tricuspidiennne, correspond à la durée pour que le flux d'IT atteigne de 1 à 2 m/s, et une valeur inférieure à 400 mmHg/s est considérée comme pathologique. Cette valeur a été moins étudiée pour le VD que pour le VG.

Enfin, la déformation (*strain*) et la vitesse de déformation (*strain rate*) sont analysables par Doppler tissulaire ou *speckle tracking imaging* (**fig. 7**). Les valeurs de *strain* sont corrélées à la FEVD. Ces indices sont capables de détecter des anomalies précoces de la fonction VD. La valeur normale de *strain* longitudinal VD sur la paroi latérale est de 25 % (18-39). Ces indices ainsi que l'évaluation de la fonction en 3D seront certainement d'un intérêt dans le futur, notamment sur le plan pronostic [12].

Déterminer les étiologies d'HTP

Le diagnostic d'HTP posé, sa cause doit être recherchée. L'algorithme de prise en charge des *guidelines* propose un ensemble d'explorations consécutives

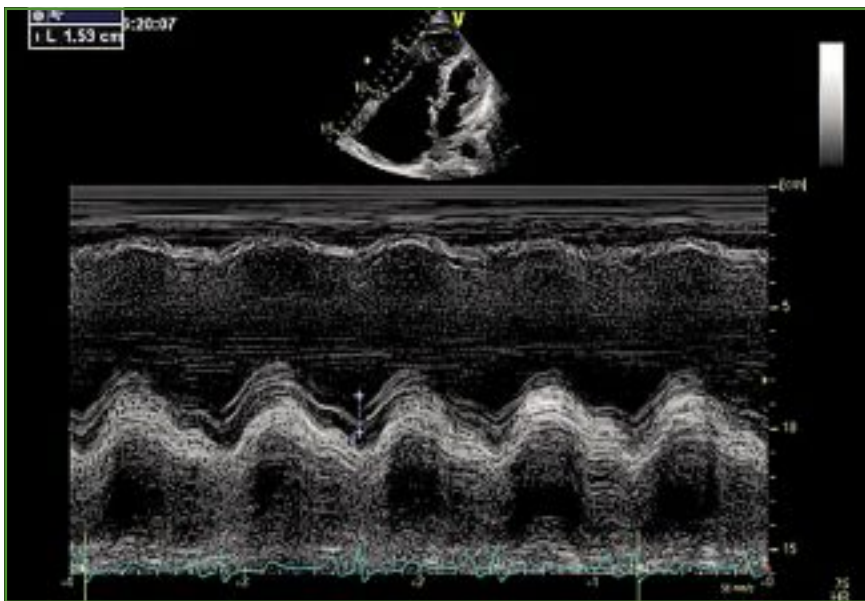


FIG. 5 : Mesure de l'excursion systolique de l'anneau tricuspide (TAPSE) chez un patient atteint d'HTP sévère.

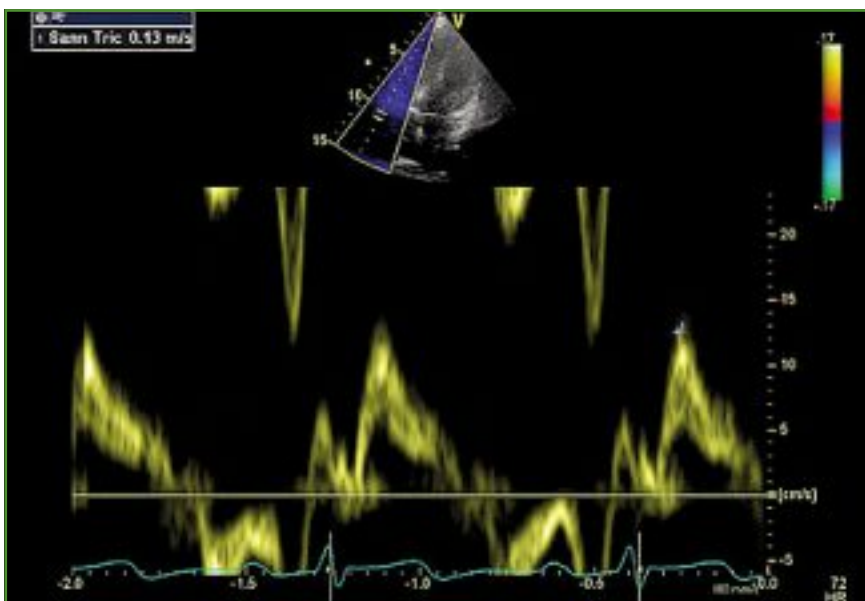


FIG. 6 : Enregistrement des vitesses de l'anneau tricuspide en mode Doppler tissulaire.

REVUES GÉNÉRALES

Échographie

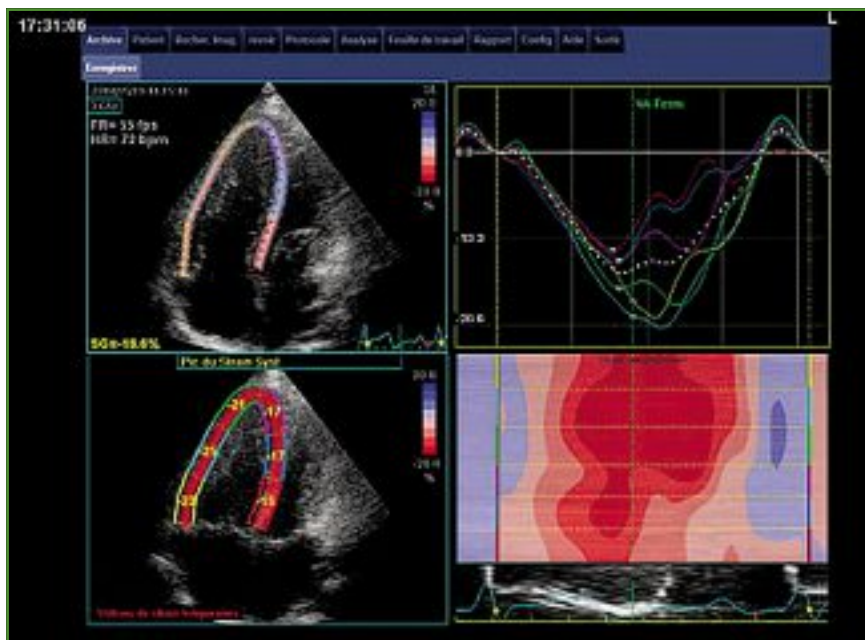


Fig. 7 : Mesure des déformations (*strain*) du segment basal, médian et apical de la paroi latérale et septum du ventricule droit, par *speckle tracking imaging*.

à la découverte d'une HTP. L'ETT permet de donner des arguments en faveur d'une cause spécifique.

Les cardiopathies gauches constituent la cause la plus fréquente d'HTP (HTP dites du "groupe 2"). L'ETT recherche dans cette démarche étiologique une valvulopathie, une insuffisance cardiaque systolique ou une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (HF-PEF). Dans ces cas, les résistances calculées en ETT par le flux d'éjection pulmonaire sont généralement basses ou normales [13]. Le diagnostic des HTP liées à l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée est souvent difficile, et quelques auteurs ont proposé un algorithme diagnostique clinique, biologique et échocardiographique pour identifier ces patients. Les paramètres orientant vers le diagnostic de HF-PEF retrouvés sont l'âge, la présence d'une pathologie cardiaque, la présence de facteur de risque cardiovasculaire et, sur le plan échocardiographique, la taille de l'OG, le rapport E/e' à l'anneau mitral, la forme du flux d'éjection pulmonaire, la

présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche [14]. Il existe actuellement en France un registre de la SFC qui évalue les caractéristiques des HTP liées à l'insuffisance cardiaque (*PH-HF study*).

Dans les maladies pulmonaires chroniques, les signes de retentissement sur la taille des cavités, l'hypertrophie VD, la dysfonction sont marqués. Le calcul des résistances pulmonaires proposé par Abbas montre le plus souvent des résistances élevées à plus de 3 unités Wood [13]. En cas d'hypertension portale, il existe un hyperdébit cardiaque. Enfin, l'échocardiographie permet de rechercher une pathologie congénitale (communication interauriculaire ou interventriculaire, syndrome d'Eisenmenger).

Intérêt de l'ETT dans le pronostic et dans le suivi de l'HTP

La présence d'une HTP, quelle que soit l'étiologie, est un marqueur de mauvais pronostic dans l'évolution de la maladie.

L'histoire naturelle de l'HTP est très hétérogène et influencée par l'accessibilité à un traitement et son caractère réversible ou non, selon l'étiologie sous-jacente. Le pronostic de l'HTP doit tenir compte de plusieurs paramètres dont la cause de l'HTP identifiée, mais doit aussi intégrer le stade NYHA, la capacité fonctionnelle au test de marche de 6 minutes, l'épreuve d'effort métabolique, le BNP, la fonction rénale et l'évaluation hémodynamique et morphologique réalisée par ETT et IRM cardiaque. Les indices pronostique en ETT retenus dans les pathologies chroniques du cœur droit sont principalement la présence d'un épanchement péricardique, la taille de l'OD indexée, le ressaut du septum interventriculaire en diastole, le TAPSE, l'onde S et les autres paramètres de fonction systolique VD. Des paramètres ETT ont été évalués comme indices pronostiques dans le contexte de l'insuffisance cardiaque chronique (élévation importante de la PAPs, TAPSE, onde S, *strain*...) [10-12].

Intérêt de l'échocardiographie d'effort

Il existe des cas d'HTP *borderline*, lorsque la PAPm est entre 21 et 25 mmHg. Identifier précocement les patients qui vont développer une HTP – dans le cadre de cas sporadiques ou de maladies héréditaires et dans les populations à haut risque – relève du challenge. Cette démarche est précieuse pour permettre d'introduire un traitement adapté avant l'apparition des symptômes. L'échocardiographie d'effort peut trouver sa place dans ce contexte. L'exercice doit être dynamique, et non statique, pour ne pas influencer le retour veineux. La PAPs à l'effort normale est inférieure à 40-45 mmHg chez l'individu non athlétique. La valeur seuil d'HTP d'effort n'est pas clairement établie en échocardiographie.

Des études longitudinales prospectives de plus grande envergure sont nécessaires pour déterminer le rôle et

la valeur diagnostique de l'échocardiographie d'effort dans l'HTP [15]. L'échocardiographie d'effort reste à ce jour un outil de "derrière la scène" pour explorer les dyspnées d'effort inexpliquées.

Conclusion

L'échocardiographie cardiaque joue un rôle central dans le diagnostic initial des HTP. C'est un examen facile d'accès, non invasif, permettant une approche hémodynamique et morphologique dans l'évaluation de l'HTP. Son rôle pronostique est probable mais doit encore être démontré.

Bibliographie

1. GALIÈ N, HOEPER MM, HUMBERT M *et al.* ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, 2009;30:2493-2537.
2. HOEPER MM, BOGAARD HJ, CONDLIFFE R *et al.* Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62:D42-D50.
3. LAFITTE S, PILLOIS X, REANT P *et al.* Estimation of pulmonary pressures and diagnosis of pulmonary hypertension by Doppler echocardiography: a retrospective comparison of routine echocardiography and invasive hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*, 2013;26:457-463.
4. RUDSKI LG, LAI WW, AFILALO J *et al.* Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*, 2010;23:685-713; quiz 786-788.
5. BRENNAN JM, BLAIR JE, GOONEWARDENA S *et al.* Reappraisal of the use of inferior vena cava for estimating right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*, 2007;20:857-861.
6. RUDSKI LG. Point: can Doppler echocardiography estimates of pulmonary artery systolic pressures be relied upon to accurately make the diagnosis of pulmonary hypertension? Yes. *Chest*, 2013;143:1533-1536.
7. HADDAD F, HUNT SA, ROSENTHAL DN *et al.* Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*, 2008;117:1436-1448.
8. LANG RM, BIERIG M, DEVEREUX RB *et al.* Chamber Quantification Writing Group, American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee, European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*, 2005;18:1440-1463.
9. NESSER HJ, TKALEC W, PATEL AR *et al.* Quantitation of right ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography in patients: comparison with magnetic resonance imaging and radionuclide ventriculography. *Echocardiogr Mt Kisco N*, 2006;23:666-680.
10. GUAZZI M, BANDERA F, PELISSERO G *et al.* Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013;305:H1373-H1381.
11. ERNANDE L, COTTIN V, LEROUX P-Y *et al.* Right isovolumic contraction velocity predicts survival in pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*, 2013;26:297-306.
12. MOTOJI Y, TANAKA H, FUKUDA Y *et al.* Efficacy of right ventricular free-wall longitudinal speckle-tracking strain for predicting long-term outcome in patients with pulmonary hypertension. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*, 2013;77:756-763.
13. ABBAS AE, FORTUIN FD, PATEL B *et al.* Noninvasive measurement of systemic vascular resistance using Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*, 2004;17:834-838.
14. OPOTOWSKY AR, OJEDA J, ROGERS F *et al.* A simple echocardiographic prediction rule for hemodynamics in pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012;5:765-775.
15. GRÜNIG E, WEISSMANN S, EHLKEN N *et al.* Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation*, 2009;119:1747-1757.

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

POINTS FORTS

- ➞ L'échocardiographie transthoracique (ETT) est un examen clé dans la prise en charge diagnostique des patients suspects ou atteints d'HTP.
- ➞ L'évaluation des pressions pulmonaires en ETT est parfois difficile mais incontournable, et doit être faite soigneusement pour obtenir des valeurs fiables proches du cathétérisme cardiaque.
- ➞ L'évaluation du retentissement de l'HTP sur le cœur droit est un temps essentiel de l'ETT dans les maladies chroniques : dilatation VD, hypertrophie VD et baisse de la fonction VD.
- ➞ L'échocardiographie joue un rôle certain dans le diagnostic étiologique des différentes formes d'HTP, en particulier dans les HTP liées aux cardiopathies gauches.
- ➞ La valeur pronostique de l'échographie cardiaque dans l'HTP est probable, mais les données robustes dans ce sens manquent.

- Prévention des complications secondaires cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez les patients présentant une maladie athéromateuse ischémique (par ex. infarctus du myocarde, angor stable et instable, accident vasculaire cérébral, constitué ou transitoire, d'origine ischémique).
- Prévention des événements thrombo-emboliques après chirurgie ou intervention vasculaires telles que angioplastie coronaire transluminale, pontage aorto-coronarien, endartériectomie carotidienne, shunt artério-veineux.
- Réduction de l'occlusion des greffons après pontage aortocoronaire.

Ce médicament n'est pas recommandé dans les situations d'urgence.
Il est réservé au traitement d'entretien après la prise en charge des situations d'urgence.



POURQUOI DISSOCIER CE QUI EST COMPLÉMENTAIRE ?



En traitement chronique la posologie est de 100 à 300 mg par jour. Réservé à l'adulte.

Aujourd'hui, on peut prévenir les complications secondaires cardiovasculaires et cérébrovasculaires tout en prévenant les effets irritants locaux* sur son estomac

1^{er} antiagrégant plaquettaire en comprimé gastro-résistant disponible en 100 mg**

DENOMINATION DU MEDICAMENT : ASPIRINE PROTECT 100 mg, comprimé gastro-résistant **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Acide acétylsalicylique 100 mg Pour un comprimé gastro-résistant.

FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé gastro-résistant. **DONNEES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Prévention des complications secondaires cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez les patients présentant une maladie athéromateuse ischémique (par ex. infarctus du myocarde, angor stable et instable, accident vasculaire cérébral, constitué ou transitoire, d'origine ischémique). Prévention des événements thrombo-emboliques après chirurgie ou intervention vasculaires telles que angioplastie coronaire transluminale, pontage aorto-coronarien, endartériectomie carotidienne, shunt artério-veineux. Réduction de l'occlusion des greffons après pontage aortocoronaire. Ce médicament n'est pas recommandé dans les situations d'urgence. Il est réservé au traitement d'entretien après la prise en charge des situations d'urgence. **Posologie et mode d'administration** Réservé à l'adulte. Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec suffisamment de boisson (1/2 verre d'eau). Ne pas écraser, casser ou macher. **En traitement chronique** : La posologie recommandée est de 100 mg à 300 mg par jour à avaler avec un verre d'eau préférentiellement avant le repas. **Sujet âgé** : Utiliser avec précaution chez les personnes âgées. La posologie usuelle adulte est recommandée en l'absence d'insuffisance rénale ou hépatique sévère. **Population pédiatrique** : Ne doit pas être administré aux enfants et adolescents de moins de 16 ans, sauf sur avis médical et lorsque le bénéfice l'emporte sur le risque. **Contre-indications** Ce médicament ne doit jamais être prescrit dans les situations suivantes : hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1), ou aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (réaction croisée), antécédents d'asthme induits par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ulcère gastro-duodénal évolutif, maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise dont hémorragies digestives, antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique et thrombocytopénie, au-delà de 24 semaines d'aménorrhée soit 5 mois révolus pour des doses supérieures ou égales à 100 mg par jour d'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.6), risque hémorragique, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère, insuffisance cardiaque sévère non contrôlée. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Mises en garde en cas d'association avec d'autres traitements Précautions d'emploi chez le Sujet âgé, chez les Patients hypertendus, et en cas d'intervention chirurgicale (y compris une extraction dentaire). **Grossesse et allaitement** L'AAS à des doses de 100 mg par jour ou plus est contre-indiqué au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) Déconseillé pendant l'allaitement. **Effets indésirables Affections du système immunitaire** Réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques, asthme, bronchospasme, œdème de Quincke, rhinite, éruption cutanée, urticaire, et parfois détresse cardio-respiratoire voire choc anaphylactique. **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique** : Syndromes hémorragiques, Accidents hémolytiques graves après administration de fortes doses d'AAS chez des sujets atteints d'un déficit en G6PD. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Réduction de l'excrétion de l'acide urique. **Affections du système nerveux central** : Céphalées, sensation vertigineuse, sensation de baisse de l'acuité auditive, bourdonnements d'oreille. Hémorragie intracrânienne. **Affections gastro-intestinales** : douleurs abdominales, dyspepsie, hyperacidité, gastrite, un ulcère gastrique ou duodénal voire une perforation digestive. **Affections hépatobiliaires Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Troubles rénaux et des voies urinaires Troubles généraux et anomalies au site d'administration PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ANTI-THROMBOTIQUES/INHIBITEURS DE L'AGREGATION PLAQUETTAIRE, HEPARINE EXCLUE (B01AC06 : sang, organes hématopoïétiques) **DONNEES PHARMACEUTIQUES** Durée de conservation 5 ans **Précautions particulières de conservation** A conserver à une température ne dépassant pas +25°C. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** 30, 50 ou 90 comprimés sous plaquettes (Polypropylène/Aluminium) Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** BAYER SANTE 220, avenue de la Recherche 59120 LOOS Tel (N° vert) : 0800 87 54 54 www.bayerhealthcare.fr **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** • 269 399-3 ou 34009 269 399 3 : 30 comprimés sous plaquettes (Polypropylène/Aluminium) • 269 400-1 ou 34009 269 400 1 : 50 comprimés sous plaquettes (Polypropylène/Aluminium) • 269 401-8 ou 34009 269 401 8 : 90 comprimés sous plaquettes (Polypropylène/Aluminium) **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** 11 Avril 2013 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 11 Avril 2013 **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** Médicament non soumis à prescription médicale. Remb. Séc. Soc. 65% - Agréé Collect. Prix : 2.62 euros (boîte de 30). CT : 0.09 euros. En vertu des dispositions des articles 38 et suivants de la loi informatique et Libertés, vous disposez d'un droit d'accès, de modification et d'opposition pour des motifs légitimes, aux données à caractère personnel collectées vous concernant. Vous pouvez exercer ce droit en vous adressant au Pharmacien Responsable, Bayer Healthcare, Parc Eurasanté, 220 Avenue de la recherche, 59373 LOOS Cedex. Pour plus d'informations, vous pouvez vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site internet de l'ANSM ou sur demande auprès de notre laboratoire. V01/14.

*L'enrobage prévient les effets irritants locaux sur la muqueuse stomacale. Pour plus d'informations sur les effets indésirables gastro-intestinaux, se reporter aux mentions légales. **Commercialisé en France à partir du 5 mai 2014.