



Le billet du mois de François Diévert

Météo et saisons influencent-elles notre cœur ?

TSV sans préexcitation des enfants et des adolescents

Malformations cardiaques à l'âge adulte

Prise en charge d'une hypertension artérielle résistante

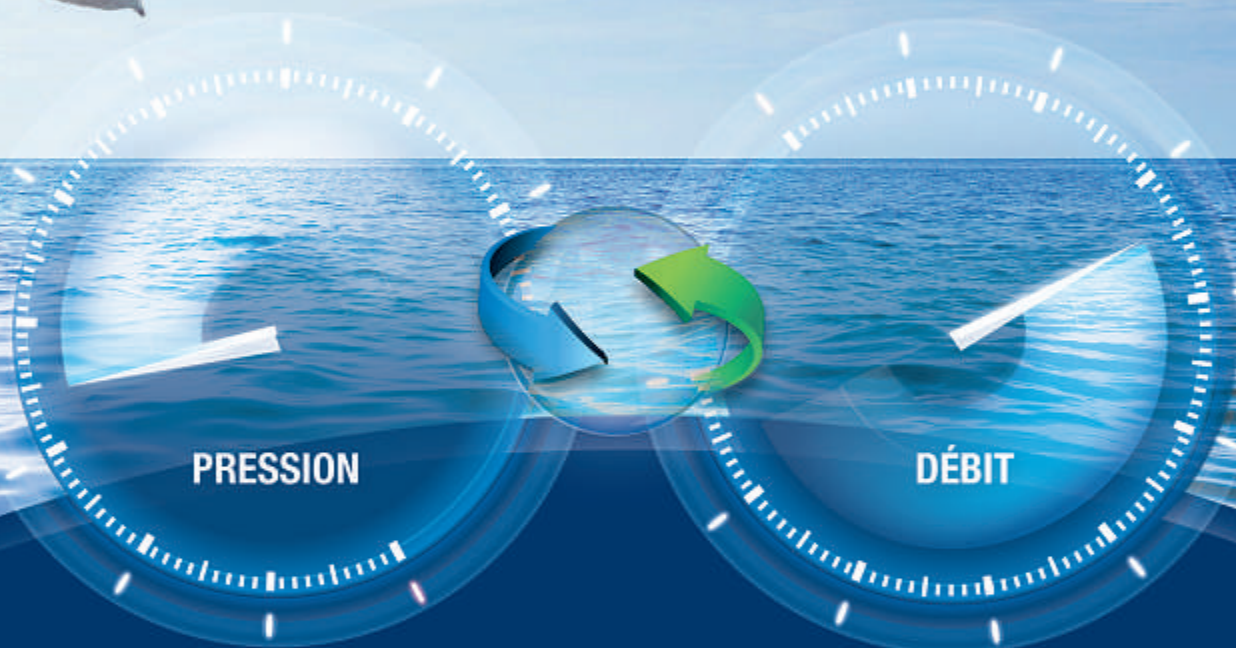
Quand arrêter les traitements anticoagulants après ablation de FA ?

COVERAM

1 comprimé par jour

Périndopril arginine - Amlodipine

Par mesure
d'efficacité



COVERAM est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle et/ou de la maladie coronaire stable, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec le Périndopril et l'Amlodipine pris simultanément à la même posologie.

Avant de débiter le traitement antihypertenseur,
la mise en place de mesures hygiénodététiques est recommandée.



Pour une information complète sur Coveram®,
consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



BILLET DU MOIS

Au terme de l'étude EMPA-REG, disposerions-nous enfin du premier antidiabétique oral?

“C'est une erreur capitale que de bâtir des théories tant qu'on n'a pas de données. Insensiblement, on se met à torturer les faits pour les faire cadrer avec les théories, au lieu d'adapter les théories aux faits.”

Arthur Conan Doyle

Il vient de se produire un événement exceptionnel dans le diabète de type 2. Pour la première fois, il est démontré dans un essai thérapeutique contrôlé qu'un traitement hypoglycémiant peut réduire significativement, et en moins de 3 ans, la mortalité totale, la mortalité cardiovasculaire (CV) et le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. C'est le résultat obtenu dans l'étude EMPA-REG évaluant le représentant d'une nouvelle classe thérapeutique, les gliflozines ou inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose de type 2 (SGLT2). Ce résultat inattendu est paradoxal : la molécule évaluée dans cet essai augmente significativement le LDL par rapport au placebo lors de la première année de traitement, le bénéfice clinique n'apparaît pas en rapport avec la diminution de la glycémie et ce bénéfice est contradictoire avec ceux de tous les essais thérapeutiques contrôlés évaluant des hypoglycémiants et jusqu'ici aboutis dans le diabète de type 2. Cette étude a certainement des limites mais devrait avoir des implications majeures, notamment pour les cardiologues.



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

Le constat

En 2015, force est de reconnaître qu'il n'y a pas de preuve solide que l'abaissement de la glycémie et/ou de l'HbA1c chez le diabétique de type 2 permette de réduire l'incidence des événements macrovasculaires et microvasculaires qui sont associés à cette maladie. Ainsi, la situation du traitement du diabète de type 2 par des hypoglycémiants pourrait être presque équivalente à celle existant avant la mise à disposition des premiers sulfamides hypoglycémiants dans les années 1950 : en 2015, il pourrait être raisonnable de penser qu'il faut juste éviter des glycémies trop élevées afin d'éviter les complications spécifiques à cette situation comme le coma hyperosmolaire, c'est-à-dire obtenir une glycémie inférieure à 3 g/L et/ou une HbA1c inférieure à 9 %.

Pourquoi un tel constat ?

Parce que plusieurs essais, et ce dès les années 1970, ont montré que la diminution de la glycémie n'était pas associée à un bénéfice clinique en termes d'événements évités et pouvait même parfois être délétère. Ainsi, un effet délétère de la diminution de la glycémie a été démontré dans les études UGDP (avec une augmentation de la mortalité cardiovasculaire), ACCORD (avec une augmentation de la

BILLET DU MOIS

mortalité totale et cardiovasculaire), NICE-Sugar (avec une augmentation de la mortalité totale), SAVOR (avec une augmentation des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et une possibilité d'augmentation de la mortalité non cardiovasculaire), ALECARDIO (avec une augmentation de la créatininémie et des hémorragies digestives).

Une autre partie des d'essais thérapeutiques, quant à elle, n'a montré aucun bénéfice clinique substantiel de la diminution de la glycémie. Cela fut le cas dans les études PROACTIVE, ADVANCE, VADT, ORIGIN (évaluant l'utilité de l'insuline dans le traitement du diabète de type 2), EXAMINE, ELIXA et TECOS (mais avec, peut-être, une augmentation des rétinopathies sous traitement dans cette dernière étude). Une méta-analyse des études SAVOR, EXAMINE et TECOS a montré que les traitements évalués dans ces essais, des gliptines, pourraient augmenter le risque de pancréatite. Par ailleurs, l'étude VADT est une étude assez emblématique car son suivi moyen a été prolongé (6,5 ans), la diminution de l'HbA1c a été la plus importante enregistrée dans un essai thérapeutique (1,5 %) et tous les événements microvasculaires ont été évalués, sans qu'apparaisse un bénéfice sur aucun critère. Plus encore, il a été démontré que de nombreuses molécules diminuant la glycémie avaient des effets indésirables graves (benfluorex, phenformine, tolbutamide, muraglitazar, aleglitazar, certaines glitazones...) ayant conduit soit à leur retrait de commercialisation, soit à l'interruption de leur développement.

Enfin, et alors qu'il semble y avoir un effet spécifique de chaque molécule hypoglycémiant (notamment en termes d'effets adverses), de nombreux traitements proposés comme hypoglycémiant n'ont pas été évalués de façon fiable dans le traitement du diabète et peuvent cependant être, et sont, prescrits à des millions de

patients dans le monde. Par ailleurs, malgré des différences d'effets cliniques des diverses molécules au sein d'une même classe thérapeutique (cf. infra les gliptines et le risque d'insuffisance cardiaque, les sulfamides et le risque de mortalité CV), il est fait mention, dans les recommandations thérapeutiques du diabète, de "classes thérapeutiques" et non de "molécules spécifiques" à utiliser.

Dans ce paysage paradoxal, la seule étude indiquant qu'il pourrait y avoir un bénéfice clinique à la diminution de la glycémie est l'étude UKPDS, débutée en 1977 et dont les résultats ont été fournis en 1998. Ses résultats ne peuvent cependant pas être considérés comme fiables car UKPDS est l'exemple parfait d'un essai thérapeutique contenant pratiquement tous les biais méthodologiques possibles : étude ouverte avec analyse tous les 6 mois de l'ensemble des données ; modifications régulières des critères évalués et de leur mode d'évaluation ; augmentation régulière du nombre de sous-protocoles et de bras évalués ; inclusion *in fine*, pour aboutir à un résultat "positif", d'un critère qui ne faisait pas partie du critère principal dans le protocole publié mais qui était le seul "positif" (la photocoagulation rétinienne) ; inclusion des patients sur une période de plus de 14 ans ; redistribution des patients dans les groupes ; multiples comparaisons et évaluations permettant donc au facteur hasard de s'exprimer pour chaque comparaison ; arrêt de l'étude dès qu'un résultat favorable est apparu alors qu'il n'était plus favorable l'année suivante... UKPDS est un cas d'école pour l'enseignement de la méthodologie des essais. Elle permet d'illustrer en une seule étude presque tous les biais méthodologiques. Et il est probable que, si elle est si peu critiquée et, à l'inverse, régulièrement mise en avant pour justifier la diminution de la glycémie, c'est qu'elle est la seule qui semble conforter cette théorie.

La synthèse proposée au terme de ces essais

Les essais thérapeutiques effectués dans le diabète ont donc eu des résultats paradoxaux, inattendus, réfutant le bien-fondé de la diminution de la glycémie. Comme l'ont montré de façon complémentaire deux épistémologues, Thomas Kuhn et Imre Lakatos, quand la théorie scientifique est contredite par les faits, ce n'est le plus souvent pas la théorie qui est modifiée mais les faits qui sont interprétés pour qu'ils ne puissent pas contredire la théorie, et ce tant que l'on n'a pas admis que la théorie préexistante aux faits n'était pas valide. Ainsi, le langage développé à l'issue des essais conduits dans le diabète repose sur une théorie qui a semblé être confortée par une seule étude, mais de mauvaise qualité – l'étude UKPDS – et sur une attitude qui a conduit à ce que toutes les autres études, parfois d'excellente qualité, ont été critiquées ou analysées afin de montrer en quoi leur résultat, neutre ou négatif, ne contredisait pas celui jugé favorable d'UKPDS.

Schématiquement, les éléments de langage progressivement développés ont été les suivants :

- Il est bénéfique de diminuer la glycémie car cela prévient les événements microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie). Il est d'ailleurs difficile aujourd'hui ne serait-ce que d'évoquer les données allant à l'encontre de ce discours qui est devenu un dogme, alors que l'analyse d'UKPDS montre parfaitement qu'aucun de ces critères pris individuellement (hormis la photocoagulation rétinienne) n'a été modifié de façon significative.
- Diminuer la glycémie n'apporte pas de bénéfice cardiovasculaire, ou alors à très long terme (plus de 20 ans de traitement) ou bien lorsqu'est utilisée la metformine.
- Le bénéfice de la diminution de la glycémie est d'autant plus à envisager que la

prise en charge est précoce dans le cours évolutif de la maladie diabétique. À l'inverse, il y aurait une incertitude quant au bénéfice et peut-être un risque à trop diminuer la glycémie chez les patients ayant un âge avancé, un diabète ancien et des comorbidités, notamment une maladie cardiovasculaire déjà présente.

- Il faut utiliser la metformine en première intention car c'est le traitement dont le bénéfice est le mieux affirmé, notamment en termes de diminution du risque cardiovasculaire.

- Les agences d'enregistrement ont ajouté: comme certains hypoglycémiantes ont pu avoir des effets CV adverses, il est nécessaire de disposer de données démontrant que les nouveaux hypoglycémiantes n'augmentent pas le risque CV chez les diabétiques. Sont alors arrivées des études de forte puissance n'ayant évalué que les événements CV et ne permettant donc pas de contredire le premier élément de langage (*"il faut diminuer la glycémie pour prévenir les événements microvasculaires"*). Jusqu'à l'étude EMPA-REG, ces essais n'ayant montré aucun bénéfice des traitements évalués et parfois des effets adverses, le langage s'est adapté en reprenant divers éléments: les effets adverses ont été minimisés car *"inattendus, mal expliqués donc non crédibles"*, il a été proclamé haut et fort que les traitements évalués étaient bien tolérés et donc qu'ils pouvaient être utilisés dans l'objectif de diminuer les événements microvasculaires.

- Enfin, il est tout à fait logique que les essais thérapeutiques récents n'aient pas mis en évidence d'effet des traitements évalués sur l'incidence des événements CV car leur durée a été trop courte et un bénéfice ne peut être observé qu'à long terme. La version la plus récente des éléments de langage est apparue lorsque les résultats négatifs ont commencé à être la règle et qu'il a été proposé d'arrêter ce type d'essai car il allait finir par faire

douter de l'utilité clinique des hypoglycémiantes...

Mais cette cascade d'éléments repose sur plusieurs paradoxes, dont l'un est majeur et oppose les deux assertions suivantes: *"il faut diminuer la glycémie parce que cela diminue les événements microvasculaires"* et *"il faut utiliser en première intention la metformine"*. Or, pour autant que l'on puisse se fier à l'étude UKPDS, la metformine, et ce tant au terme de 10 ans que de 20 ans de traitement, n'a AUCUN effet significatif sur le risque d'événements microvasculaires. Alors, pourquoi la metformine en première intention?

Qu'en est-il de l'évaluation de la metformine?

La metformine a été évaluée dans l'étude dénommée UKPDS 34, ajoutée en 1981 au programme UKPDS, comme une sous-étude de l'étude UKPDS 33, elle-même débutée en 1977. Toutes les parties du programme UKPDS ont été conduites en ouvert. Dans UKPDS 34, ont été inclus les patients ayant un surpoids recrutés à partir de 1981, et ce pour recevoir soit de la metformine, soit avoir une prise en charge conventionnelle. Cependant, afin d'évaluer la metformine, on comprend, en faisant le calcul du nombre de patients du groupe contrôle, que les patients déjà inclus dans UKPDS 33 depuis 1977 ont aussi servi de patients du groupe contrôle de UKPDS 34. Par ailleurs, le recrutement, tant de UKPDS 33 que 34 étant difficile, il a ensuite été décidé que les patients en surpoids, déjà inclus dans l'étude UKPDS 33 mais gardant des glycémies élevées sous sulfamide, seront aussi et à nouveau inclus dans la sous-étude UKPDS 34 et recevront donc de la metformine en sus du sulfamide déjà prescrit. Les données du protocole publié ne permettent pas de comprendre si ces patients seront analysés à part, uniquement dans UKPDS 33 ou 34 ou à la fois dans UKPDS 33 et 34 (ce

qui semble avoir été le cas). Une chose est sûre, la totalité des patients ayant reçu de la metformine et ayant servi à évaluer cette molécule se composait, au terme des inclusions de UKPDS 34 et en 1991, de... 342 patients. La metformine, qui est proposée en première intention à presque tous les diabétiques de type 2, a donc une évaluation clinique reposant sur 342 patients recrutés entre 1981 et 1991 et dans une sous-étude "à tiroirs" comme nous allons le voir.

La publication des résultats d'UKPDS 34 fait état de l'évaluation de 7 critères différents dans le tableau des résultats principaux, dont la légende est: *"Incidence des événements cliniques parmi les patients assignés au groupe contrôle intensif de la glycémie avec la metformine (n = 342), au groupe contrôle intensif de la glycémie avec le chlorpropamide, le glibenclamide ou l'insuline (n = 951) ou au groupe conventionnel (n = 411)"*. En multipliant les sous-groupes et les critères, cette étude a réuni toutes les conditions pour que les effets constatés, éventuellement significatifs, puissent n'être dus qu'au hasard. Mais ce n'est pas un problème, puisque quand la balance a penché du côté d'un effet bénéfique, cela a été attribué à un effet du traitement et/ou de la diminution de la glycémie, quand elle a penché du côté d'un effet nocif, cela a été attribué au hasard et donc à une hypothèse *"à évaluer dans d'autres études"*. Ainsi, par exemple, en 2003, l'*American Diabetes Association* (ADA), qui publie chaque année des recommandations pour la prise en charge du diabète de type 2, a émis, dans la revue *Diabetes Care*, un article de position intitulé *"Implications de l'étude UKPDS"*. Dans cet article, tous les effets favorables constatés dans UKPDS sont attribués à la diminution de la glycémie et la conclusion indique que l'étude UKPDS renforce donc les propositions de l'ADA pour obtenir une diminution de la glycémie chez les diabétiques de type 2. Dans ce même article, il est indiqué que, tardivement

BILLET DU MOIS

dans UKPDS 34, 537 patients obèses ou sans surpoids initialement inclus dans le groupe devant recevoir un sulfamide ont été à nouveau “réinclus” dans UKPDS 34 lorsque leurs glycémies restaient élevées, afin qu’ils reçoivent de la metformine en sus du sulfamide ou qu’ils servent de groupe contrôle à l’étude UKPDS 34... Il est aussi précisé que, dans cette sous-étude, dans le sous-groupe de patients ayant reçu de la metformine et un sulfamide par rapport à ceux n’ayant pas reçu de metformine, les décès en rapport avec le diabète ont été significativement augmentés de 96 % ($p = 0,039$) et la mortalité totale a été significativement augmentée de 60 % ($p = 0,041$). Et l’article précise que “comme il s’agit d’un sous-groupe, qu’il n’y a pas de groupe contrôle sous placebo, que l’étude a été effectuée en ouvert, la réalité de cet effet nocif est soumise à question”. Mais la plupart des recommandations ultérieures ne se sont pas posé la question, puisque le traitement de première intention à proposer à un diabétique est de la metformine et, en cas de glycémie restant élevée, le traitement à lui associer est un sulfamide...

Les auteurs du registre UKPDS 34 (car il semble plus s’agir d’un registre que d’un essai thérapeutique contrôlé) ont conclu leur publication par cette phrase : “Comme le contrôle intensif de la glycémie avec la metformine apparaît diminuer le risque d’événements en rapport avec le diabète chez les diabétiques en surpoids, et comme ce traitement est associé à moins de gain de poids et moins d’épisodes hypoglycémiques que sous insuline ou sous sulfamide, il devrait être le traitement pharmacologique de choix chez ces patients.” Un nouvel élément de langage était apparu, la metformine devenait un traitement de première intention.

Et EMPA-REG est venu perturber la théorie...

EMPA-REG a été un essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle

contre placebo, qui, conformément aux réglementations nord-américaines et européennes, avait pour objectif d’évaluer la sécurité cardiovasculaire d’un nouveau traitement hypoglycémiant, l’empagliflozine, appartenant à une nouvelle classe thérapeutique. Il s’est agi d’une étude de non-infériorité avec une borne de non-infériorité à 1,30. Le critère primaire évalué comprenait la mortalité CV, les infarctus du myocarde (IDM) non fatals et les AVC non fatals. La plupart des événements CV majeurs étaient évalués en critères secondaires et les événements microvasculaires étaient aussi évalués, mais le résultat les concernant n’est pas disponible.

L’étude a eu quelques particularités :

- elle a évalué comparativement au placebo deux doses différentes d’empagliflozine (10 et 25 mg/j) et, comme il s’agissait d’une étude de sécurité, elle a évalué la non-infériorité contre le placebo en considérant les deux groupes sous traitement comme un groupe unique recevant l’empagliflozine ;
- comme il s’agissait d’une étude de sécurité, elle a été conduite jusqu’à ce qu’un nombre prédéterminé d’événements du critère primaire survienne pour que le résultat ait une puissance suffisante ;
- au terme des 12 premières semaines de l’étude, dans tous les groupes, donc aussi dans le groupe sous placebo, des hypoglycémiantes pouvaient être ajoutés pour que la glycémie soit dans les cibles admises par les recommandations ;
- si la non-infériorité était démontrée, il pouvait ensuite être fait une analyse de supériorité du traitement par rapport au placebo.

L’étude a enrôlé 7 020 patients, suivis en moyenne 3,1 ans, et ce jusqu’à ce que 772 événements du critère primaire soient survenus. Et, au terme de ces 3 ans, il a été démontré que l’empagliflozine n’était pas inférieure au placebo concernant le critère primaire et qu’elle lui était même supérieure, mais surtout :

- qu’elle réduisait significativement la mortalité totale : 5,7 % vs 8,3 % ; HR : 0,68 ; IC 95 % : 0,57-0,82 ; $p < 0,001$;
- qu’elle réduisait significativement la mortalité CV : 3,7 % vs 5,9 % ; HR : 0,62 ; IC 95 % : 0,49-0,77 ; $p < 0,001$;
- qu’elle réduisait significativement le risque d’hospitalisation pour insuffisance cardiaque : 2,7 % vs 4,1 % ; HR : 0,65 ; IC 95 % : 0,50-0,85 ; $p = 0,002$.

Il y a toutefois quelques paradoxes dans les résultats de cette étude :

- la première année de traitement, dans les groupes recevant la gliflozine, le LDL a été significativement augmenté par rapport à ce qui a été constaté dans le groupe sous placebo ;
- en revanche, la glycémie a diminué (différence précoce d’HbA1c : 0,54 et 0,60 % selon la dose, différence passant à 0,24 et 0,36 % à 206 semaines de suivi), le poids et le tour de taille ont diminué, le HDL a augmenté, la pression artérielle, tant systolique que diastolique, a diminué et l’uricémie a diminué ;
- le traitement n’a pas eu d’effet significatif sur le risque d’IDM (HR : 0,87 ; IC 95 % : 0,70-1,09) et sur le risque d’AVC (HR : 1,18 ; IC 95 % : 0,89-1,56).

Les limites

Le résultat constaté dans l’étude EMPA-REG est donc exceptionnel en cela qu’il démontre qu’une molécule permet, en 3 ans seulement, de réduire la mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire chez des patients ayant un diabète de type 2 et en prévention cardiovasculaire secondaire. Cet effet n’a jamais été constaté dans aucune autre étude et avec aucun autre hypoglycémiant ; il va donc à l’encontre de la plupart des éléments de langage proposés pour justifier la diminution de la glycémie dans la prise en charge du diabète de type 2.

Cependant, ce résultat est encore mal expliqué et mal explicable. Il ne semble pas dû aux effets qu’a le traitement sur

les critères intermédiaires. Notamment, il ne semble pas lié à la réduction pondérale et/ou à la diminution de pression artérielle : aucune autre étude n'a démontré un tel bénéfice en 3 ans seulement par l'effet de la diminution de la pression artérielle et/ou de la diminution du poids dans le diabète. Par exemple, dans l'étude ELIXA, le poids et l'HbA1c ont significativement diminué sous lixisenatide, un agoniste du GLP1, mais il n'y a eu aucun bénéfice cardiovasculaire. De plus, le bénéfice constaté dans EMPA-REG survient alors même que le LDL a significativement augmenté. Ce bénéfice, en termes de diminution de la mortalité CV, n'est pas associé à une diminution significative des IDM et des AVC et il semble difficile de l'attribuer à la seule action à l'encontre de l'insuffisance cardiaque. Une analyse complémentaire a indiqué que plusieurs causes de décès CV ont été notées comme pouvant expliquer ce résultat, notamment, pour une part, une diminution des morts subites.

Ce bénéfice ne peut être imputé à la diminution de la glycémie : aucune autre étude évaluant une diminution de glycémie n'a montré un tel bénéfice. Et, alors que la glycémie a plus diminué avec la forte dose évaluée par rapport à la plus faible dose, les résultats cliniques obtenus avec les deux doses sont superposables. Enfin, pour rappel, dans l'étude VADT, la diminution de l'HbA1c a été de 1,5 % (soit plus du double de celle obtenue dans EMPA-REG), le suivi moyen a été de 5,6 ans (presque le double de celui d'EMPA-REG), le nombre d'événements CV majeurs du critère primaire a été de 499 (soit un niveau identique à celui constaté dans chaque groupe d'EMPA-REG) et il n'y a eu aucun effet significatif de la diminution intensive de la glycémie.

Il reste quelques possibilités pour expliquer ce qui a été constaté, notamment : – un effet lié au hasard dans une étude à plusieurs groupes et comparaisons.

Mais, selon les données de l'analyse statistique proposée, les valeurs de "p" obtenues autorisent à dire que le résultat ne devrait pas être une observation liée au hasard ;

– un effet dû, non à la molécule évaluée en elle-même, mais au fait de l'utilisation progressive d'hypoglycémiantes qui pourraient être délétères dans le groupe contrôle. Cette hypothèse paraît peu probable car les courbes d'événements divergent rapidement entre les groupes et notamment dès les premières 12 semaines, c'est-à-dire avant que ne soient introduits des hypoglycémiantes supplémentaires ;

– un effet résultant non pas de la diminution de la glycémie seule, mais d'un ensemble d'effets de la molécule, effets allant dans un sens favorable, qu'il s'agisse d'effets observables (baisse de la pression artérielle, du poids...) ou non observables (diminution de la rétention hydrosodée, action à l'encontre d'un promoteur de mort subite...).

Retenons cependant qu'un essai clinique fournit un fait, et non une explication, et qu'il faut prendre le fait tel qu'il est dès lors que la méthode utilisée pour l'obtenir satisfait aux critères de fiabilité retenus à notre époque. Il y a donc aujourd'hui un fait : l'empagliflozine réduit rapidement la mortalité chez les patients ayant un diabète de type 2 et en prévention secondaire des maladies cardiovasculaires. Même si ce fait n'est pas encore parfaitement expliqué, il demeure un fait.

Les implications

Les essais thérapeutiques conduits dans le diabète de type 2 posent de multiples problèmes. Une partie de ces essais a évalué les effets d'une diminution de la glycémie obtenue avec divers traitements non ou mal évalués préalablement. Ce fut le cas, par exemple, des études ACCORD et VADT. Il est alors difficile de juger si le résultat constaté

dans ces essais a été en rapport avec la diminution de la glycémie ou en rapport avec l'utilisation de certaines molécules. Quoi qu'il en soit, ces essais ayant montré que la diminution de la glycémie était sans bénéfice clinique (étude VADT) ou délétère (étude ACCORD), ils ont invalidé l'hypothèse du bien-fondé de la diminution de la glycémie en tant qu'objectif.

Une autre partie de ces essais a évalué l'effet de l'ajout d'un hypoglycémiant dans la prise en charge des diabétiques de type 2. Cela a pu être fait en double aveugle contre placebo, comme ce fut le cas dans les études PROACTIVE, SAVOR, EXAMINE, ALECARDIO, TECOS, ELIXA et EMPA-REG ou en ouvert comme dans l'étude ADVANCE. Mais ces études posent un problème : le plus souvent, dans leur protocole, des valeurs glycémiques à ne pas dépasser ou à atteindre ont été proposées et, comme les groupes traités ont eu un hypoglycémiant en plus d'emblée (celui évalué par l'étude), tout laisse envisager que les groupes contrôles ont reçu d'autres hypoglycémiantes au fil du temps pour satisfaire aux objectifs glycémiques. Dès lors, les études en double aveugle contre placebo, en autorisant et incitant à la surveillance de la glycémie et en permettant une majoration des traitements associés, n'évaluent plus *stricto sensu* un traitement donné contre un placebo (comme il serait, par exemple, fait avec un antiagrégant plaquettaire) mais un traitement donné contre une autre stratégie thérapeutique ne comportant pas le traitement évalué. L'effet constaté dans un tel essai tient-il alors aux caractéristiques propres de la molécule évaluée ou aux effets respectifs du traitement évalué et de la stratégie hypoglycémiant dans le groupe contrôle ? Dans une étude en ouvert, les médecins savent qu'un patient a ou non un traitement hypoglycémiant, ce qui peut conduire à une prise en charge différente lors du suivi. Ainsi, par exemple, si au début de la partie de l'étude ADVANCE évaluant un hypo-

BILLET DU MOIS

glycémiant, la pression artérielle était strictement identique dans les deux groupes comparés, elle était significativement différente entre les groupes à la fin de l'essai. Ceci traduit bien qu'il y a eu une différence de prise en charge des patients en fonction du groupe dans lequel ils avaient été randomisés. Dès lors, l'effet constaté à l'issue de l'essai est-il dû au traitement ou à la différence de prise en charge ?

Enfin, si les essais thérapeutiques disponibles arrivent à des conclusions divergentes (effets nocifs, neutres ou favorables), au-delà d'un éventuel problème de puissance pouvant expliquer ces résultats, il est raisonnable d'envisager que les effets observés ne sont pas dus à l'effet des traitements sur la glycémie mais à un effet spécifique des molécules utilisées. En effet, c'est un leurre de croire qu'un hypoglycémiant proposable dans le diabète de type 2 a une action se résumant à la seule baisse de la glycémie. D'ailleurs, les campagnes promotionnelles de tous les hypoglycémians sont faites en en vantant les effets accessoires supposés être en phase avec la physiopathologie de la maladie diabétique et donc supposés "démontrer" qu'une certaine molécule sera plus efficace et meilleure qu'une autre. Ainsi, telle molécule fait perdre du poids, telle autre augmente le HDL, telle autre encore préserve les îlots bêta du pancréas... Pour faire simple, tous les hypoglycémians sont donc différents et l'on voudrait que l'on puisse croire que la résultante de leurs effets sera celle induite par la diminution de la glycémie et quelques effets accessoires dont les seuls présentés sont ceux jugés favorables.

Un exemple peut illustrer ce propos, celui des gliptines. Dans les arguments proposés pour laisser envisager un bénéfice cardiovasculaire de ces molécules, il y a des travaux montrant que ces traitements peuvent restaurer la fonction endothéliale, stimuler la prolifération de cellules endothéliales coronaires, augmenter le taux de cellules progénitrices

endothéliales, améliorer le flux coronaire... Et ce, le plus souvent dans des modèles animaux où toutes les autres variables sont contrôlées. L'action des gliptines est une inhibition de la DPP-4 (*dipeptidyl peptidase 4*), conduisant à augmenter les taux de GLP 1 (*glucagon like peptide 1*) et permettant une diminution de la glycémie. Mais, de fait l'action de la DPP-4 ne se limite pas à son effet sur le GLP1 : c'est une enzyme ubiquitaire dans l'organisme, elle interagit dans de multiples métabolismes, soit par son action catalytique ou enzymatique – et elle a alors de très nombreux substrats comme, par exemple, le neuropeptide Y –, soit par des effets indépendants de son action catalytique – et elle a aussi de nombreux ligands comme, par exemple, l'adénosine désaminase, la fibronectine ou la cavéoline. De plus, son expression est modulée par différentes situations cliniques, par certaines maladies (diabète, syndrome métabolique) et, plus encore, par certains traitements. Ainsi, la metformine et les glitazones réduisent les taux circulants de DPP-4 et la présence des DPP-4 sur les cellules T. Quelle sera donc la résultante d'effet d'un traitement inhibant la DPP-4 lorsqu'il est prescrit dans une certaine maladie et chez des patients ayant divers traitements associés ? Est-ce qu'une des résultantes de l'effet d'un inhibiteur des DPP-4, la diminution de la glycémie, sera suffisante pour laisser envisager que ce traitement sera "globalement bénéfique" ?

L'histoire a démontré que, dans la prise en charge du diabète, chaque molécule hypoglycémiant a un profil d'effet différent et aura une résultante d'effet clinique différente. Il serait donc utile qu'avant de proposer une cible glycémique à atteindre, avec des classes d'hypoglycémians proposés dans un ordre particulier et actuellement arbitraire, chaque molécule de chaque classe soit évaluée quant à sa résultante d'effet dans le diabète avant de pouvoir être proposée. L'effet sur la glycémie et/ou l'HbA1c ne devrait pouvoir servir de critère subs-

titutif autorisant la commercialisation et donc la prescription. Cette évaluation se ferait en double aveugle contre placebo et de façon indépendante des valeurs glycémiques. Si une molécule apparaît neutre à court terme, elle pourrait ensuite être utilisée pour évaluer la valeur de l'hypothèse glycémique à plus long terme. Si une molécule apparaît bénéfique, elle deviendrait un traitement de référence de la maladie et les classes initialement neutres seraient utilisées en sus pour évaluer la pertinence de l'hypothèse glycémique.

En synthèse

On ne peut affirmer que l'abaissement de la glycémie, tant qu'elle est en deçà d'un certain seuil (peut-être 3 g/L) a une utilité clinique dans la prise en charge du diabète de type 2. Les divers traitements évalués dans le diabète de type 2 ont conduit à des résultats différents, allant d'une absence totale de bénéfice clinique jusqu'à un risque significatif d'effets indésirables parfois graves et avec parfois une augmentation des complications associées au diabète, comme la mortalité cardiovasculaire.

Au terme des multiples essais disponibles, il n'y a pas de corrélation entre la diminution de la glycémie obtenue et l'incidence des événements observés. Il y a donc un effet spécifique de chaque traitement "hypoglycémiant" dans la prise en charge des patients diabétiques et il ne devrait pas y avoir de cible d'HbA1c à atteindre qui ne tienne compte des moyens utilisés pour l'atteindre. Chaque traitement du diabète de type 2 devrait avoir été cliniquement évalué quant à sa résultante d'effet clinique, avant de pouvoir être proposé par le biais de l'autorisation de mise sur le marché à des milliers de patients sans que son effet clinique ne soit connu.

À l'aune de cette analyse, bien que l'on ne comprenne pas le mécanisme ayant

COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure,
Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet,
Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield,
Pr J.M. Gilgenkrantz, Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon,
Pr R. Grolleau, Pr L. Guize,
Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner, Pr H. Kulbertus,
Pr J. Lanfranchi, Pr P. Lesbre, Pr S. Levy,
Pr J.M. McKenna, Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté,
Pr A. Nitenberg, Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier,
Pr J. Puel, Pr M. Safar, Pr K. Schwartz,
Pr P.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw,
Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont,
Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos,
Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc,
Pr O. Bléry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert,
Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen,
Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert,
Pr J. de Leiris, Pr M. de Lorgeril, Pr H. Douard,
Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff,
Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier,
Pr J. Garot, Pr P. 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. Loisançe,
Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer,
Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad,
Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut,
Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama,
Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas,
Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

CONSEILLER SCIENTIFIQUE

DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

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

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, A. Le Fur

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

J. Delorme

CHEF PROJET WEB

J. Nakache

IMPRIMERIE

Impression : bialec – Nancy
95, boulevard d'Austrasie
CS 10423 – 54001 Nancy cedex
Commission Paritaire : 0117 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 4^e trimestre 2015



Octobre 2015

#312

➔ BILLET DU MOIS

- 3** Au terme de l'étude EMPA-REG, disposerions-nous enfin du premier antidiabétique oral ?
F. Diévert

- 29** Quand arrêter les traitements anticoagulants après ablation de FA ?
N. Auquier

- 32** Prise en charge d'une hypertension artérielle résistante
A. Yannoutsos, S. Kretz, H. Lelong, C. Touboul, A. Favier du Noyer, J. Blacher

➔ REVUES GÉNÉRALES

- 11** Météo et saisons influencent-elles notre cœur ?
P. Gibelin
- 18** Suivi des enfants et des adolescents ayant une TSV sans préexcitation
B. Brembilla-Perrot
- 23** Ce que le cardiologue doit savoir des malformations cardiaques à l'âge adulte
A. Pasquet

Un bulletin d'abonnement est en page 9.

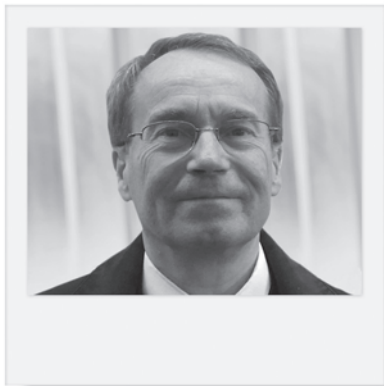
Photo de couverture :

© robert_s@shutterstock.com

Météo et saisons influencent-elles notre cœur ?

RÉSUMÉ : L'impact de la météo, des saisons et de la pollution sur les maladies cardiovasculaires a fait l'objet de nombreuses publications. La fréquence de la mortalité et des hospitalisations suit les variations saisonnières avec une augmentation l'hiver, particulièrement pour les maladies coronariennes et l'insuffisance cardiaque, aussi bien dans l'hémisphère nord que dans l'hémisphère sud.

L'exposition à long terme à la pollution augmente le risque de maladie coronarienne. Par ailleurs, le lien entre exposition aiguë à la pollution et mortalité et/ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été démontré. La conséquence de ces impacts est une prise en charge adaptée en fonction de la saison et/ou du pic de pollution.



→ P. GIBELIN

Service de Cardiologie, CHU, NICE.

Les maladies cardiovasculaires sont une des principales causes de mortalité dans le monde, avec 32 % de tous les décès chez la femme et 27 % chez l'homme [1]. En Europe, la mortalité est 16 % plus élevée en hiver qu'en été. La mortalité due aux maladies respiratoires montre une variation saisonnière évidente attribuée à la grippe et à différentes infections.

L'impact des saisons et de la pollution sur les maladies cardiovasculaires a fait l'objet de très nombreuses publications. La conséquence de ces impacts est une prise en charge adaptée en fonction de la saison ou du pic de pollution, avec en toile de fond la lutte contre le réchauffement climatique.

Variation saisonnière des maladies cardiovasculaires

1. Facteurs de risque

À l'origine de la plupart des maladies cardiovasculaires, il y a des facteurs de risque. Il a été démontré tout récemment qu'il existe une variation saisonnière des facteurs de risque [2]. Cette étude a porté

sur plus de 230 000 participants recrutés dans 15 pays, tant dans l'hémisphère nord que dans l'hémisphère sud. Les facteurs de risque étudiés ont tendance à être plus élevés en hiver et plus bas pendant les mois d'été.

Dans l'hémisphère nord, les variations saisonnières enregistrées sont de 0,26 kg/m² pour l'IMC (indice de masse corporelle), 0,6 cm pour le tour de l'abdomen, 2,9 mmHg pour la PAS (pression artérielle systolique), 1,4 mmHg pour la PAD (pression artérielle diastolique), 0,02 mmol/L pour les triglycérides, 0,10 mmol/L pour le cholestérol total et 0,11 mmol/L pour le LDL-cholestérol (*Low Density Lipoprotéine Cholestérol*), et enfin de 0,07 mmol/L pour la glycémie. Ces résultats sont quasi identiques, que le bilan biologique soit réalisé à jeun ou pas. Des résultats similaires sont retrouvés dans l'hémisphère sud, à l'exception du tour de taille et du LDL-cholestérol.

Qu'en est-il de l'impact des saisons sur les maladies cardiovasculaires ?

Tout récemment, Marti-Soler *et al.* [3] ont étudié la mortalité mensuelle de 19 pays sur environ 54 millions de décès. Les

REVUES GÉNÉRALES

Environnement

auteurs ont calculé le nombre de décès attendus sans variation saisonnière. La mortalité toutes causes (cardiovasculaire et non cardiovasculaire/non cancer) montre une variation saisonnière. Dans les deux hémisphères, le nombre de décès est plus élevé qu'attendu en hiver. Dans les pays proches de l'équateur, les variations saisonnières de la mortalité toutes causes sont moins importantes. Pour la mortalité cardiovasculaire (CV), la différence entre pic et nadir va de 0,185 à 0,466 dans l'hémisphère nord, de 0,087 à 0,108 près de l'équateur et de 0,219 à 0,409 dans l'hémisphère sud. Il n'a pas été retrouvé de variation saisonnière pour la mortalité par cancer dans la plupart des pays.

Toujours dans le registre des grandes études parues tout récemment, il faut citer celle de B. Xu *et al.* [4], réalisée en Chine et portant sur 626 950 patients à partir des données de 32 hôpitaux à Pékin. Cette étude montre que les patients cardiaques hospitalisés sont plus âgés pendant les mois d'hiver, avec un risque de mortalité augmentant de 30 à 50 % ($p < 0,01$) par rapport à ceux hospitalisés les autres mois. Cette variation saisonnière n'est pas retrouvée chez les patients les plus jeunes. L'augmentation des décès en hiver chez les patients âgés est associée aux maladies ischémiques (risque relatif [RR]: 1,22), au cœur pulmonaire (RR: 1,42), aux troubles du rythme (RR: 1,67), à l'insuffisance cardiaque (RR: 1,30), aux AVC (accident vasculaire cérébral) et autres maladies cérébrales (RR: 1,3). On retrouve la variabilité saisonnière que le patient ait une maladie pulmonaire ou pas.

Enfin, en mai 2015, dans l'*European Heart Journal*, L. Yang *et al.* [5] ont observé les variations saisonnières de la pression artérielle et de la mortalité CV chez les patients ayant un antécédent de maladie CV. Ils ont étudié 23 000 sujets ayant des antécédents CV, recrutés dans une dizaine de régions de Chine, entre 2004 et 2008. Après

7 ans de suivi, 1 484 décès CV sont survenus. La PAS était significativement plus élevée en hiver qu'en été (145 vs 136 mmHg; $p < 0,001$). Au-dessous de 5 °C, chaque chute de 10 °C de la température extérieure était associée à une élévation de 6,2 mmHg. Par ailleurs, la PAS prédit la mortalité CV: toutes les augmentations de 10 mmHg de la PAS étaient associées à 21 % d'augmentation du risque de mortalité CV. Les auteurs retrouvent une augmentation de la mortalité en hiver (+ 41 %) chez ces patients. Ainsi, chez les sujets aux antécédents CV, il y a une augmentation de la PAS et de la mortalité CV en hiver. Les auteurs suggèrent d'augmenter le traitement pour HTA (hypertension artérielle) l'hiver. Les résultats nous encouragent à préconiser l'automesure avec surveillance de la PA toute l'année. Les personnes âgées ou très âgées sont plus sensibles, de même que les patients aux faibles revenus (pas de chauffage central en hiver).

2. Variation saisonnière dans l'insuffisance cardiaque

Dès 1999, nous avons publié dans *Circulation* un article portant sur l'effet des saisons, en France, sur la mortalité et les hospitalisations chez les patients en insuffisance cardiaque [6]. En collaboration avec le service d'épidémiologie de Nice, nous avons étudié tous les décès pour insuffisance cardiaque entre 1992 et 1996 en France, soit 138 602 patients, et toutes les hospitalisations dans les hôpitaux publics de 1995 à 1997, soit 324 013 patients

La fréquence des décès pour insuffisance cardiaque chronique en France suit une périodicité saisonnière, avec un pic en hiver (de décembre à janvier) dans toutes les populations de patients. La différence entre le pic en hiver (+ 20 %) et le nadir en été (– 15 % au-dessous de la moyenne au mois d'août) est de 35 %. Il en est de même pour les décès pendant l'hospitalisation (différence de 28 %).

La différence est encore plus nette pour les patients de plus de 85 ans, avec une différence de 43 % entre le pic hivernal (+ 26 % en janvier) et le nadir en août (– 17 %). Pour les hospitalisations, on retrouve des variations similaires avec une différence de 30 % (+ 10 % en janvier et – 20 % au mois d'août).

Nous avons alors évoqué plusieurs hypothèses: variations saisonnières de l'HTA et des maladies coronariennes, variations saisonnières des facteurs déclenchants (fibrillation atriale [FA] et infections pulmonaires), augmentation du tonus sympathique l'hiver responsable d'une augmentation de la postcharge, baisse de la déperdition d'eau et de sel (transpiration) l'hiver, variations saisonnières des fonctions thyroïdiennes et surrénaliennes (durée du jour), augmentation de calories et de sel en hiver, et enfin pollution... (*fig. 1*)

Ces résultats ont été confirmés par la suite en Italie. Plus récemment, Gallerani *et al.* [7] ont réalisé une étude semblable avec une méthodologie voisine (database, ID – 9 code) de janvier 2002 à décembre 2009, portant sur 15 900 patients. L'hospitalisation pour IC (insuffisance cardiaque) est plus fréquente en Italie en hiver (28,4 %) et plus faible en été (20,4 %). Il existe un pic significatif en janvier pour tous les groupes. En effet, les auteurs n'ont pas retrouvé de différence selon le sexe, l'âge, la sévérité, la présence d'une HTA ou d'un diabète. Il n'est pas non plus retrouvé de différence selon que le code insuffisance cardiaque est en premier diagnostic ou en diagnostic secondaire. Pour ces auteurs, la faible admission peut être en rapport avec la fermeture de lits en été et la réduction de la population partie en vacances (mais l'étude a inclus les touristes).

Les variations de la température dans la journée semblent également jouer un rôle. En effet, Qiu *et al.* [8] ont étudié les

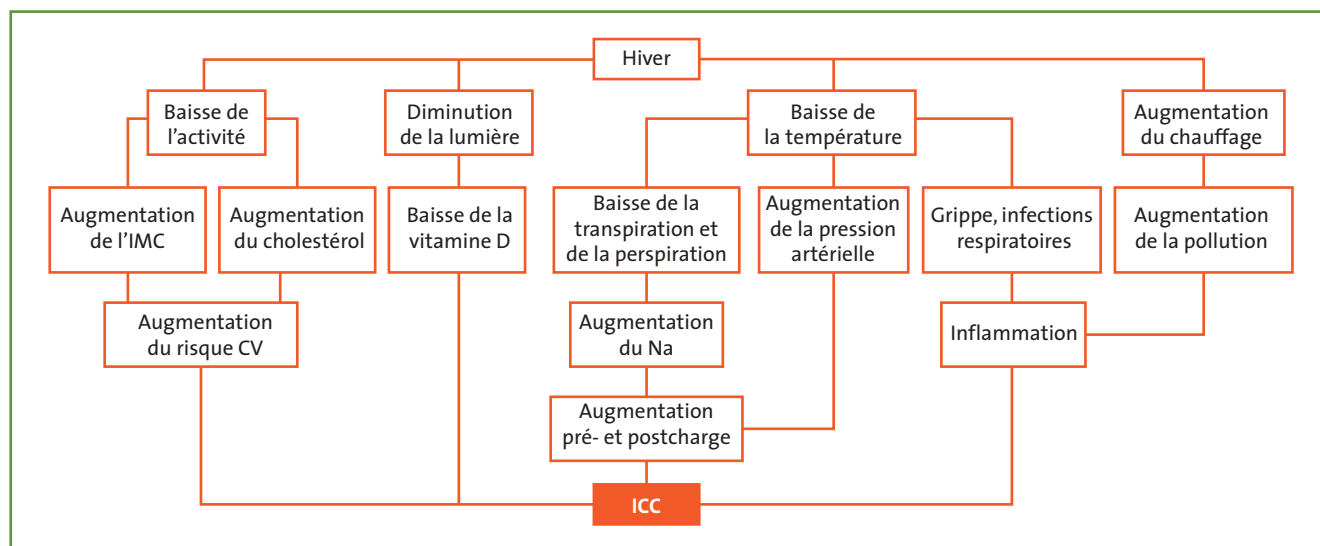


FIG. 1 : Hypothèse de l'augmentation des décès et des hospitalisations de l'insuffisance cardiaque en hiver.

résultats météo journaliers et les hospitalisations pour IC, entre 2000 et 2007 à Hong Kong. L'étude a porté sur 95 000 patients. Les auteurs retrouvent un pic d'hospitalisation pour IC en hiver mais, surtout, ils constatent qu'un grand changement de température dans la journée est associé à une augmentation des hospitalisations. Toute variation de température de 1 °C augmente le risque d'hospitalisation de 0,86 %, particulièrement pendant la saison froide. Le phénomène est plus marqué chez les femmes et les personnes âgées. Ainsi, les grands changements de température dans la journée en hiver sont associés à une augmentation des hospitalisations pour IC. À Hong Kong, l'hiver est clément, avec des températures moyennes de 19,5 °C. Les habitants sont peut-être plus sensibles aux changements de température pendant la journée. Il n'y a pas de chauffage dans la plupart des maisons. En revanche, pendant la saison chaude, les gens vivent avec l'air conditionné et font moins d'activité à l'extérieur. Ils réduisent ainsi le risque de variation importante de la température. Cela pourrait expliquer l'absence d'impact du changement de température l'été.

Qu'en est-il dans l'hémisphère sud ?

En 2008, Inglis *et al.* [9] ont retrouvé, sur 2 961 patients étudiés de 1994 à 2005 en Australie, une morbidité plus élevée en hiver (juillet) et plus faible en été (février) : 70 (intervalle de confiance [IC] 95 % : 65 à 76) vs 33 (IC 95 % : 30 à 36) admissions pour 1 000 patients ($p < 0,001$). 2010 patients sont décédés. La mortalité est plus élevée en hiver (août) par rapport à l'été (février) : 23 % (IC 95 % : 20 à 27) vs 12 % (IC 95 % : 10 à 15) de décès pour 1 000 patients ($p < 0,001$). Les patients âgés de plus de 75 ans ont une variation saisonnière plus marquée, comme dans notre étude.

Enfin, il faut signaler que de récentes publications ont retrouvé également un pic en été dans l'hémisphère nord. Pour ces études, l'admission en été serait, au même titre que l'admission en hiver, un facteur de mauvais pronostic indépendant.

3. Variation saisonnière de la maladie coronarienne

En ce qui concerne l'infarctus, dès 1985, Muller *et al.* [10] rapportaient une

variation circadienne de la fréquence des infarctus du myocarde avec un pic à 6 heures jusqu'à midi ($\times 3$ à 9 heures). Vingt ans plus tard, Morabito *et al.* [11] ont montré une relation entre la météo et l'infarctus. En effet, ces auteurs indiquent que la fréquence de l'infarctus du myocarde augmente avec la chute de la température. Une chute de 10 °C dans la journée est associée à une augmentation de 19 % des infarctus chez les patients de plus de 65 ans. Inversement, une température élevée pendant plus de 9 heures augmente également significativement l'admission pour infarctus. Les auteurs s'attachent surtout à la notion de inconfort ou de gêne sévère causés par les conditions climatiques chaudes ou froides plutôt qu'à la température.

Enfin, tout récemment (février 2015), Caussin *et al.* [12], à partir des registres CARDIO-ARSIF (Registre Agence Régionale de Santé Ile-de-France) avec l'aide de Météo France, GROG (Groupe Régionaux d'Observation de la Grippe) et Airparif (pollution de l'air), ont analysé l'association entre une brève exposition (entre 1 et 7 jours) aux paramètres environnementaux et l'apparition d'un infarctus. Entre 2003

REVUES GÉNÉRALES

Environnement

et 2008, 11 987 patients présentant un syndrome coronarien aigu (SCA) avec sus-décalage de ST ont été étudiés. Ces auteurs ont retrouvé une augmentation de 5 % des risques d'infarctus du myocarde (IDM) par chute de 10 °C de température maximale, et de 8,9 % pendant une période d'épidémie de grippe après ajustement avec les week-ends et les jours de congés. Ainsi, l'association entre les basses températures et l'IDM est plus forte en période d'épidémie de grippe. Une exposition brève à la pollution n'est pas associée à un IDM. Seule la chute de température est associée à l'IDM. En effet, les auteurs ne retrouvent pas d'effet de la chaleur malgré le fait que la période étudiée inclut les années de canicule (2003 et 2006). Pendant une épidémie de grippe, 5 à 15 % de la population est touchée et 62 % de la population des patients à risque sont vaccinés.

Ces résultats concernant le lien entre IDM et grippe ont été décrits dans d'autres pays, en particulier en Angleterre et en Écosse (augmentation de la mortalité par IDM de 3,1 % et 3,4 % respectivement), ainsi qu'à Hong Kong (+ 3,9-5 %), avec également une corrélation avec les hospitalisations par IDM (+ 3-3,3 %).

L'explication avancée est l'inflammation aiguë sévère pendant la grippe responsable de rupture de plaques et d'hypercoagulabilité. Pour la chute de la température, la stimulation sympathique et du système de la coagulation est évoquée, les récepteurs cutanés de la peau stimulant le système sympathique. La température basse augmente la PA du fait d'une vasoconstriction. Une augmentation du système sympathique va entraîner une tachycardie, une augmentation du travail cardiaque, de la consommation d'oxygène et une réduction du flux coronaire ainsi qu'un effet prothrombotique en rapport avec une augmentation de l'hématocrite, de la viscosité sanguine, du fibrinogène, de la CRP (*C Reactive Protein*).

Impact de la pollution

1. Pollution : nouveau facteur de risque

Selon l'OMS, la pollution domestique [13], essentiellement au fioul, est responsable de 3,5 millions (2,7 à 4,4) de décès par an et de 4,5 % (3,4-5,3) d'années perdues par handicap ou décès prématuré (DALYs). La pollution par particules fines est, quant à elle, responsable de 3,1 millions (2,7-3,5) de décès et de 3,1 % d'années perdues. Les particules fines sont des nanoparticules composées de carbone et de molécules organiques qui forment des grappes en s'agglomérant les unes aux autres.

Toujours d'après l'OMS, la pollution fait partie du top 10 des facteurs de risque, avec 174 millions de vies perdues chaque année (YLL) dues à la pollution domestique et extérieure. Elle est en 2^e position après les risques liés à l'alimentation (200 millions YLL) et devant l'HTA (167 millions YLL) et le tabac (138 millions YLL). Pour la pollution, 100 millions YLL sont en rapport avec la pollution domestique et 74 millions avec la pollution atmosphérique.

La pollution de l'air entraîne une augmentation de la PA. Une exposition aiguë à la pollution aux particules fines (PM 2,5 et 10) entraîne une augmentation rapide de la PA et cette augmentation peut persister de manière chronique pour les personnes habitant dans les régions les plus polluées. Ainsi, une exposition prolongée aux PM 2,5 et 10 peut être responsable d'une HTA chronique. Cela est moins clair pour les pollutions par l'ozone et le dioxyde d'azote (NO₂). La pollution de l'air est associée au développement de l'athérosclérose, comme l'ont bien montré des études sur l'épaisseur de la plaque intima-média des carotides, des artères coronaires, des calcifications de l'Ao.

Ainsi, la pollution augmente le risque de maladie CV. Il semble qu'une exposition

à long terme aux particules fines, même à faible concentration, entraîne un dysfonctionnement endothélial.

2. Pollution et maladies cardiovasculaires

L'effet de la pollution sur les maladies cardiovasculaires n'est pas clair. Si, dans le travail parisien cité plus haut, il n'est pas retrouvé d'impact de la pollution, Milojevic *et al.* [14], à partir des données de la MINAP (*Myocardial Ischemia National Audit Project*) avec plus de 400 000 patients, de l'HES (*Hospital Episodes Statistics*) avec plus de 2 millions d'admissions en urgence pour maladies cardiovasculaires et de l'Office national des statistiques pour la mortalité avec plus de 600 000 décès par maladies cardiovasculaires, retrouvent un impact de certains polluants.

Les polluants étudiés étaient la concentration en monoxyde de carbone (CO), en dioxyde d'azote (NO₂), les particules fines de moins de 10 µm (PM 10), de moins de 2,5 µm (PM 2,5), SO₂, ozone (O₃). En ce qui concerne la mortalité, il n'est pas retrouvé de corrélation avec la pollution, à l'exception des particules fines (PM 2,5) avec les troubles du rythme, la FA et l'embolie pulmonaire (EP). Pour les hospitalisations CV, seule la pollution au NO₂ est associée à une augmentation du risque : maladie CV (+ 1,7 %), maladie CV non IDM (+ 2 %), troubles du rythme (+ 2,9 %), FA (+ 2,8 %) et insuffisance cardiaque (+ 4,4 %) pour une augmentation du NO₂ du 10^e au 90^e centile. Sur MINAP, seul le NO₂ est associé à une augmentation du risque d'IDM, en particulier pour les SCA (syndrome coronarien aigu) non ST (+ 3,6 %).

Mais Xu *et al.* [15] retrouvent à Pékin une association entre l'augmentation des particules fines PM 10 et l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire. Une augmentation de 10 µg/m³ de PM 10 est associée à une augmentation de 0,33 %

de mortalité par SCA par jour. Cela est surtout net en été, pour les hommes et les personnes âgées.

En 2015, une mise au point a été publiée par des experts dans l'*European Heart Journal* sur le lien entre pollution et maladies [16]. La pollution de l'air entraîne un stress oxydatif et une inflammation pouvant jouer un rôle sur la plaque d'athérome, d'endothélium, les plaquettes et le rythme cardiaque (rupture de plaques, vasoconstriction, thrombose, troubles du rythme) à l'origine d'un infarctus et/ou insuffisance cardiaque et décès. Pour ces experts, la majorité des études retrouvent un lien entre l'exposition à long terme à la pollution et une augmentation du risque de maladies coronariennes (fatales et non fatales). Deux études sont citées : une étude de 2007 [17], réalisée aux États-Unis sur plus de 65 000 femmes en post-ménopause, qui montre une augmentation de 21 % de l'incidence des maladies coronariennes pour toute augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en PM 2,5 ; l'autre étude, ESCAPE [18], retrouve une augmentation de 12 % du risque de maladie coronarienne pour toute augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM 10 et de 13 % pour une augmentation de $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM 2,5 en Europe. Pour l'insuffisance cardiaque, les études ont porté essentiellement sur les expositions aiguës à la pollution. Les études sur les expositions à long terme manquent.

POINTS FORTS

- ➞ Il existe une variation saisonnière des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires.
- ➞ La mortalité cardiovasculaire est plus élevée pendant la saison froide, tant dans l'hémisphère nord (hiver) que dans l'hémisphère sud (été).
- ➞ Les grandes variations de températures journalières ont un impact.
- ➞ Il existe une variation saisonnière de la mortalité et des hospitalisations pour les patients insuffisants cardiaques et pour les patients coronariens. Ce phénomène est également retrouvé dans l'hémisphère sud (pics en hiver mais également en été).
- ➞ La pollution est un nouveau facteur de risque des maladies CV.
- ➞ Certains polluants ont un impact sur les maladies cardiovasculaires : PM 2,5 ; PM 10 ; CO ; SO₂ ; NO₂.
- ➞ Importance des recommandations de l'OMS en matière de pollution et de leur respect par les pays européens pour la santé publique.

La méta-analyse de Shah fait le point sur l'association entre pollution et mortalité et hospitalisation par insuffisance cardiaque. Les résultats sont résumés dans le **tableau I**.

Ainsi, le problème est le suivant : comment réduire la pollution pour réduire le nombre de maladies CV [20] ? L'OMS a établi des recommandations quant à la qualité de l'air pour les gouvernements et la politique de l'air. L'Union européenne n'a pas suivi les recommandations et propose comme "standard" de

l'air 2 fois les normes de l'OMS, à savoir 40 au lieu de $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour PM 10 et 20 au lieu de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour PM 2,5. Il a pourtant été démontré que le coût de l'impact de la pollution atmosphérique sur la santé est beaucoup plus élevé que le coût du nettoyage de l'air. Les recommandations européennes mettent en péril le travail de l'ESC pour la prévention des maladies CV. Il est important de faire pression sur la Communauté européenne pour qu'elle respecte les normes édictées par l'OMS.

Conclusion

Les conditions climatiques et les saisons ont une influence sur les maladies cardiovasculaires. Celles-ci sont plus fréquentes et plus sévères en hiver, en particulier l'insuffisance cardiaque et les maladies coronariennes, et cela aussi bien dans l'hémisphère nord que dans l'hémisphère sud. Toutefois, les études récentes montrent que durant l'été les maladies cardiaques sont également sévères. Les modifications journalières de la température augmentent

Polluants	Nombre d'événements	% d'augmentation du risque (IC 95 %)
Co (per 1 ppm)	1 969 500	3,52 (2,52-4,54)
SO ₂ (per 10 ppb)	771 471	2,36 (1,35-3,38)
NO ₂ (per 10 ppb)	916 668	1,70 (1,25-2,16)
Ozone (per 10 ppb)	887 531	0,46 (-0,10-1,02)
Particules fines		
PM 2,5 (per $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	1 520 099	2,12 (1,42-2,82)
PM 10 (per $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	896 889	1,63 (1,20-2,07)

TABEAU I : Association entre pollution et mortalité/hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Modifié à partir de Shah [19]. Ppm (particules per millions), ppb (particules per billions), Co (monoxyde de carbone), SO₂ (dioxyde de soufre), NO₂ (dioxyde d'azote), PM (Particulate Matter, particules en suspension).

REVUES GÉNÉRALES

Environnement

le risque et l'hospitalisation, surtout en hiver. Les patients les plus sensibles à ces variations sont les femmes, les personnes âgées, les insuffisants cardiaques à fraction d'éjection préservée, les diabétiques, les hypertendus.

L'effet de la pollution sur les maladies cardiaques n'est pas clair. L'exposition à long terme à la pollution augmente le risque de maladie coronarienne, en particulier pour la pollution par particules fines PM 10 et PM 2,5. À l'inverse, le lien entre l'exposition aiguë à la pollution et la mortalité ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été démontré par plusieurs études, en particulier pour le monoxyde de carbone et le dioxyde de soufre. De larges études sans biais sont nécessaires, notamment pour les expositions chroniques à la pollution.

Bibliographie

1. World Health Organization. The global burden of disease. 2004 update. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008.
2. MARTI-SOLER H, GUBELMANN C, AESCHBACHER S *et al.* Seasonality of cardiovascular risk factors: an analysis including over 230 000 participants in 15 countries. *Heart*, 2014;100:1517-1523.
3. MARTI-SOLER H, GONSETH S, GUBELMANN C *et al.* Seasonal variation of overall and cardiovascular mortality: a study in 19 countries from different geographic locations. *PLoS One*, 2014;9-22.
4. XU B, LIU H, SU N *et al.* Association between winter season and risk of death from cardiovascular diseases: a study in more than half a million inpatients in Beijing, China. *BMC Cardiovascular Disord*, 2013;13:93-100.
5. YANG L, LI L, LEWINGTON S *et al.* Outdoor temperature, blood pressure, and cardiovascular disease mortality among 23 000 individuals with diagnosed cardiovascular diseases from China. *Eur Heart J*, 2015;36:1178-1185.
6. BOULAY F, BERTHIER F, GIBELIN P *et al.* Seasonal variation in chronic heart failure hospitalizations and mortality in France. *Circulation*, 1999;100:280-286.
7. GALLERANI M, BOARI B, MANFREDINI F *et al.* Seasonal variation in heart failure hospitalization. *Clin cardiol*, 2011;34:389-394.
8. QIU H, YU IT, AH TSE LA *et al.* Is greater temperature change within a day associated with increased emergency hospital admissions for heart failure? *Circ Heart Fail*, 2013;6:930-935.
9. INGLIS SC, CLARK RA, SHAKIB S *et al.* Hot summers and heart failure: seasonal variations in morbidity and mortality in Australian heart failure patients (1994-2005). *Eur J Heart Fail*, 2008;10:540-549.
10. MULLER JE, STONE PH, TURI ZG *et al.* Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1985;313:1315-1322.
11. MORABITO M, MODESTI PA, CECCHI L *et al.* Relationships between weather and myocardial infarction: a biometeorological approach. *Int J Cardiol*, 2005;105:288-293.
12. CAUSSIN C, ESCOLANO S, MUSTAFIC H *et al.* Short-term exposure to environmental parameters and onset of ST elevation myocardial infarction. The CARDIO-ARSIF Registry. *Int J Cardiol*, 2015;183:17-23.
13. MUNZEL T, SCHMIDT F, GORI T *et al.* Environmental hazards, air pollution and noise as novel cardiovascular risk factors. *Eur Heart J*, 2015;36:1777-1779.
14. MILOJEVIC AI, WILKINSON P, ARMSTRONG B *et al.* Short-term effects of air pollution on a range of cardiovascular events in England and Wales : case-crossover analysis of the MINAP database, hospital admissions and mortality. *Heart*, 2014;100:1093-1098.
15. XU M, GUO Y, ZHANG Y *et al.* Spatiotemporal analysis of particulate air pollution and ischemic heart disease mortality in Beijing, China. *Environmental Health*, 2014;13:109-121.
16. NEWBY DE, MANNUCCI PM, TELL GS *et al.* Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur Heart J*, 2015;36:83-93b.
17. MILLER KA, SISCOVICK DS, SHEPPARD L *et al.* Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*, 2007;356:447-458.
18. CESARONI G, FORASTIERE F, STAFIOGGIA M *et al.* Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project. *BMJ*, 2014;348:f7412.
19. SHAH AS, LANGRISH JP, NAIR H *et al.* Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2013;382:1039-1048.
20. KÜNZLI N. Reduce air pollution to reduce the burden of cardiovascular diseases! *Eur Heart J*, 2015;36:1779-1781.

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

Procoralan®

Ivabradine



une double efficacité

L'ivabradine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants (Indication non remboursable à la date du 01/01/2015 - Demande d'admission à l'étude).

L'ivabradine est indiquée dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal et ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm. L'ivabradine est indiquée :

- chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants (Indication remboursable à 65 %),
- ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants (Indication non remboursable).

Pour une information complète sur Procoralan, consultez le résumé des caractéristiques du produit sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

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

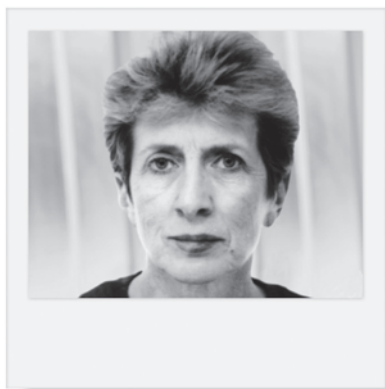
REVUES GÉNÉRALES

Rythmologie

Suivi des enfants et des adolescents ayant une TSV sans préexcitation

RÉSUMÉ : Le suivi d'un enfant présentant des tachycardies supraventriculaires (TSV) et n'ayant pas de préexcitation ventriculaire sur l'ECG intercritique dépend de plusieurs facteurs qui sont fonction de la nature de la TSV, de sa tolérance fonctionnelle, de sa fréquence, de l'efficacité du traitement médicamenteux et de l'anxiété des parents. Il peut être de peu à très fréquent.

Il faut éviter les gestes d'exploration diagnostique invasive et de traitement par ablation chez le jeune enfant pour lequel les risques liés au cathétérisme ne sont pas négligeables et une évolution naturellement favorable peut être espérée. À l'inverse, il faut savoir proposer un traitement curatif par ablation chez les enfants gênés malgré un traitement médical, à un moment qui sera décidé pendant le suivi avec l'enfant et les parents.



→ **B. BREMBILLA-PERROT**
Service de Cardiologie, CHU de
Brabois, VANDŒUVRE-LÈS-NANCY.

Suivre un enfant qui présente des tachycardies supraventriculaires (TSV) n'est pas toujours aisé. Ce suivi dépend de l'âge de l'enfant, du mécanisme des TSV, de leur tolérance, de leur retentissement, de leur fréquence et souvent des parents. Il faut aussi prendre en compte le fait que l'interrogatoire est

souvent difficile et parfois gêné par la présence des parents. Généralement, l'angoisse est majeure chez eux plus que chez l'enfant.

Avant d'aborder le suivi, plusieurs questions vont donc se poser (**tableau I**) : quelle est la nature de la tachycardie ?

● Établir avec certitude le diagnostic. ● Éliminer une préexcitation ventriculaire. ● Évaluer la tolérance fonctionnelle (et hémodynamique chez le jeune enfant). ● Évaluer le pronostic. ● Évaluer la fréquence et la durée. ● Évaluer l'effet des manœuvres vagales. ● Évaluer les résultats d'un traitement à la demande. ● Évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement au long cours. ● Discuter d'un traitement curatif par ablation en cas d'échec ou d'intolérance aux traitements.	● ECG ± Holter ± EPS. ● ECG ± EPS. ● Interrogatoire (± écho jeune enfant). ● Fonction de l'âge, fréquence et durée des crises. ● Interrogatoire. ● Manœuvres vagales à expliquer. ● Bêtabloquant ou vérapamil. ● Bêtabloquant, vérapamil ± flécaïnide. ● Bénéfices/risques du traitement radical, en fonction de l'âge.
---	---

TABEAU I : Éléments à prendre en compte pour le suivi d'une TSV chez l'enfant. EPS : exploration électrophysiologique (si possible transœsophagienne).

Y a-t-il un risque? Cet enfant peut-il continuer à avoir des activités normales et, notamment, peut-il encore faire du sport? Faut-il traiter l'enfant? Doit-on envisager un traitement curatif des tachycardies par ablation par radiofréquence?

Rappel

La tachycardie par réentrée intranodale (TRIN) est le mécanisme le plus fréquemment rencontré dans les tachycardies jonctionnelles des enfants dont l'ECG en rythme sinusal ne montre pas de syndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) [1]. L'âge influence seulement la fréquence de la TSV, qui peut être très rapide chez le jeune enfant et tend à se ralentir avec l'âge [2].

Par ailleurs, 20 à 25 % des TSV sont dues à une réentrée utilisant le nœud de Tawara pour sa conduction antérograde et un faisceau accessoire latent pour sa conduction rétrograde [1, 2]. Les tachycardies en rapport avec ce mécanisme surviendraient plus tôt dans la vie que la TRIN. Parfois, il existe une conduction antérograde non visible en rythme sinusal (10 % des syndromes de WPW) et le pronostic rejoint celui du syndrome de WPW, avec un risque de forme maligne dans 10 % des cas [3].

Les TSV chroniques ont un circuit de réentrée de topographie identique aux tachycardies paroxystiques, mais qui diffère par la nature et les propriétés électrophysiologiques des voies en cause. La tachycardie peut être due à une TRIN atypique (tachycardie appelée *fast-slow* ou *slow-slow*) ou peut utiliser un faisceau de Kent latent qui a des propriétés de conduction lente ou décrémente [4].

Les TSV peuvent exceptionnellement être dues à un automatisme naissant dans le faisceau de His. Il s'agit des tachycardies hisiennes, de nature congénitale ou acquises. Les congénitales repré-

sentent 5 % des TSV du jeune enfant; elles apparaissent souvent durant la vie intra-utérine pour disparaître quelques années après.

Enfin, toute tachycardie chez un enfant n'a pas toujours un substratum organique (tachycardies sinusales inappropriées) [5] et il faut se garder de médicaliser cet enfant.

Envisager le suivi dépend d'abord des signes cliniques liés à la TSV

Ils sont extrêmement variables d'un patient à l'autre car ils dépendent de l'âge du patient et de la fréquence de la tachycardie:

● **Chez le nourrisson ou le jeune enfant, la tachycardie n'est pas ressentie en tant que telle et se manifeste sous la forme de ses effets secondaires:** le tableau est celui d'une insuffisance cardiaque en rapport avec le développement d'une cardiopathie rythmique [4, 6]. Le jeune enfant ne sait pas recon-

naître une tachycardie, qui peut se traduire par une dyspnée parfois qualifiée à tort d'asthme d'effort ou par une simple pâleur remarquée par les parents.

● **À l'inverse, la tachycardie est parfois accompagnée d'une sémiologie fonctionnelle riche chez les jeunes,** avec angoisse et crise de panique. Chez ces jeunes patients, la tachycardie peut être suivie d'une lipothymie ou d'une syncope, tout particulièrement si le rythme sinusal intercritique est relativement lent, ce qui est dû à une réaction vagale secondaire à la crise de tachycardie [7] (**fig. 1**). Les tachycardies étant parfois brèves, donc très angoissantes, elles peuvent être interprétées comme des manifestations d'allure psychiatrique, notamment chez les jeunes filles, la documentation de la crise ne pouvant être obtenue du fait de l'arrêt spontané de la tachycardie [7].

Les crises mal tolérées sur le plan hémodynamique ou fonctionnel vont nécessiter un suivi rapproché, tant pour rassurer l'enfant et sa famille que pour surveiller l'efficacité du traitement.

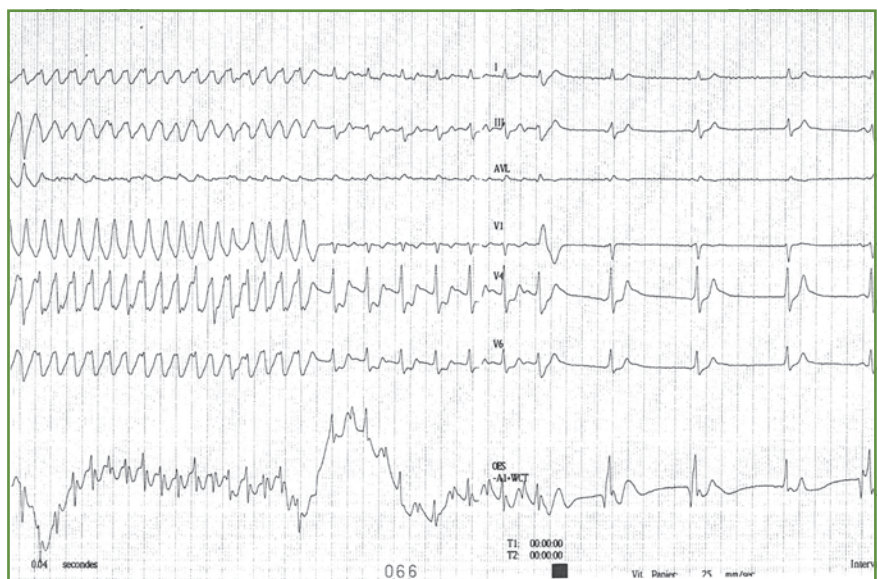


Fig. 1: Tachycardie syncopale chez un enfant de 14 ans. Les symptômes peuvent être dus à la fréquence très rapide en TSV (247/min) ou à la réaction vagale survenue au moment de son arrêt (bradycardie jonctionnelle 45/min).

REVUES GÉNÉRALES

Rythmologie

Le suivi dépend du diagnostic de la nature de la TSV

Le plus souvent, l'ECG est enregistré en dehors d'une crise de tachycardie et son diagnostic est souvent difficile. Certains enfants n'ont que des tachycardies sinusales inappropriées et il ne faut surtout pas les médicaliser [5]. L'ECG a pour principal intérêt de dépister un syndrome de WPW mais, lorsque le faisceau de Kent est latéral gauche, la préexcitation est parfois peu visible [3] et donc méconnue.

Habituellement, l'ECG est normal ou montre un espace PR relativement court, signe d'une conduction dans une voie rapide. Il peut révéler la présence d'une double voie nodale en montrant des variations de l'espace PR sur l'ECG, qui est soit court en raison d'une conduction dans la voie rapide, soit long en raison d'une conduction dans la voie lente. Le bilan sera extrêmement variable et dépendra de l'âge et des symptômes. Il ne s'impose pas si l'ECG intercritique est normal et si les crises sont rares, car il n'y aura pas de traitement mais un suivi à la demande. Le médecin doit rassurer l'enfant et sa famille, et uniquement expliquer les manœuvres vagales.

Si les crises sont fréquentes, l'enregistrement Holter des 24 heures s'impose. Il permet de dépister une forme chronique de l'affection mais a peu de chance de mettre en évidence une forme paroxysmique. Sa sensibilité est faible. De plus, l'examen est parfois difficile à interpréter chez l'enfant car les variations de fréquence cardiaque en rythme sinusal sont importantes, notamment lors des efforts.

En cas de crises très répétées, la durée de l'enregistrement Holter peut maintenant aller à 3 semaines (Spiderflash). Chez l'adolescent, un enregistreur d'événement peut être confié, avec la réserve que différencier une tachycardie sinusale à 200/min d'une réentrée reste difficile

chez l'enfant si le début et la fin de la tachycardie ne sont pas enregistrés. L'épreuve d'effort a une faible sensibilité pour dépister une TSV.

Si les crises sont espacées et mal tolérées, l'étude électrophysiologique, si possible par voie œsophagienne, sera discutée [7, 8]. L'examen peut, en outre, permettre de dépister une préexcitation non visible en rythme sinusal [3, 7].

Le suivi dépend du pronostic spontané de l'affection

Les TSV ont classiquement un bon pronostic. Les TSV survenant sur cœur sain sont considérées comme bénignes, sous réserve que les crises ne deviennent pas fréquentes ni invalidantes. Lorsque l'enfant est vu pour une première crise, il est difficile de prédire l'évolution, la crise pouvant rester unique ou se répéter plus ou moins fréquemment [9]. D. D'Este, F. Zoppo *et al.* ont rapporté qu'au bout d'un suivi moyen de $11,4 \pm 16$ ans, 17 des 37 patients (44,7 %) ayant des TRIN et chez lesquels aucun traitement médicamenteux ou par ablation n'était réalisé devenaient asymptomatiques. Ces patients avaient une durée des symptômes ($3,7 \pm 1,5$ ans vs $7,1 \pm 3,6$) et une durée des TRIN elles-mêmes ($2,8 \pm 24$ minutes vs $42,6 \pm 17,8$ min) plus courtes que les patients chez les-

quels les crises persistaient. L'abstention thérapeutique s'impose donc si les crises sont peu fréquentes et accessibles aux manœuvres vagales, et un suivi s'effectue uniquement à la demande si les crises s'aggravent.

Chez le nourrisson et le très jeune enfant, les tachycardies fréquentes ou chroniques peuvent entraîner une insuffisance cardiaque potentiellement très grave. Toutefois, ces enfants traités ont une évolution favorable avec une régression de la cardiomyopathie et une disparition fréquente des crises dans l'adolescence [4]. Leur suivi sera donc très rapproché dans la petite enfance jusqu'à la régression des signes d'insuffisance cardiaque et des TSV, puis s'espacera. Le traitement des TSV peut être stoppé vers l'âge de 7 ans, mais avec un risque de récurrence dans 50 % des cas [4]. Le suivi après l'âge de 7 ans ne sera pas systématique mais à la demande si les symptômes réapparaissent.

1. Le suivi dépend de la durée de la crise et de sa sensibilité aux manœuvres vagales

- **Des crises brèves ou sensibles aux manœuvres vagales** n'imposent pas de traitement ni de suivi régulier (*tableau II*).
- **Si les crises sont rares mais nécessitent un moyen médicamenteux** pour

Un épisode de TSV bien toléré ; TSV de courte durée ou sensibles aux manœuvres vagales.	Suivi à la demande.
Un seul épisode de TSV mal toléré. TSV arrêtée par un traitement à la demande <i>p.o.</i>	Suivi espacé (6 mois à 1 an) et à la demande.
Crises fréquentes nécessitant un traitement médical au long cours.	Suivi régulier (3 à 6 mois).
Jeune enfant avec insuffisance cardiaque jusqu'à la régression des signes, puis suivi régulier jusqu'à l'âge de 7 ans. Crises fréquentes, mal tolérées, récurrentes sous traitement, enfant < 10-12 ans.	Suivi rapproché (1 à 3 mois).

TABEAU II : Périodicité du suivi en fonction des caractéristiques de la tachycardie (les périodes de suivi sont théoriques et varient en fonction de l'âge, de l'angoisse de l'enfant et des parents). *P.o.* : *per os*.

POINTS FORTS

- ➔ La réentrée intranodale est la cause la plus fréquente (75 %) des TSV mais un ECG normal cache parfois une préexcitation ventriculaire qui peut changer le pronostic.
- ➔ Le pronostic est bon en l'absence de préexcitation ventriculaire, sauf chez le nourrisson non traité.
- ➔ Le traitement médical est indiqué chez les enfants échappant aux manœuvres vagales et doit être suivi régulièrement.
- ➔ Le traitement curatif par ablation du circuit a transformé le confort de vie des enfants échappant au traitement ou ne tolérant pas les médicaments.

les arrêter, un traitement au coup par coup de la crise peut s'envisager avec la prise orale d'un bêtabloquant (40 mg de propranolol ou 80 mg de vérapamil), le délai d'action étant d'au moins 15 min. Un suivi plus rapproché selon la fréquence des crises s'impose et conduira à décider de la date du traitement radical par ablation. Ce dernier peut s'envisager à partir de l'âge de 10-12 ans si les crises récidivent régulièrement.

● **En cas de crises fréquentes et donc invalidantes ou mal tolérées psychologiquement**, le traitement radical sera envisagé mais, chez les enfants, le traitement est d'abord médical. Le suivi sera donc plus rapproché afin de vérifier l'efficacité du traitement médical, sa tolérance, et de discuter avec l'enfant et les parents de l'ablation à partir de l'âge de 10-12 ans. Par ailleurs, il faut éviter d'empêcher un enfant de faire du sport à l'école et durant ses loisirs en raison des TSV :

>>> Chez l'enfant, le traitement par bêtabloquant à petites doses ou vérapamil s'il y a de l'asthme sera introduit. S'il y a un faisceau accessoire latent (ou patent), le bêtabloquant peut être associé à de la flécaïnide. Sa posologie maximale est de 120 mg/m²/j en 2 prises. Il faut noter qu'une prise d'aténolol s'est

avérée efficace chez 59 % de 22 enfants < 18 ans [10].

>>> Chez le nourrisson et/ou le jeune enfant ayant plus souvent une réentrée dans un faisceau accessoire, et compte tenu d'une évolution souvent favorable dans l'adolescence, le traitement médical est d'abord indiqué [4] ; il peut comporter de l'amiodarone, le risque

de dysthyroïdie étant faible à cet âge, ou un antiarythmique de classe I. Chez le nourrisson, l'ablation est d'indication exceptionnelle, uniquement en cas d'échec des traitements antiarythmiques [6].

Les risques de l'ablation (BAV, irradiation, voire décès) ont été rapportés chez les jeunes enfants [11] (**fig. 2**). L'ablation ne se proposera qu'en cas de mauvaise tolérance du traitement ou de son inefficacité et, sauf exception, après l'âge de 5 ans (de préférence quand l'enfant est suffisamment grand, généralement à partir de 12 ans). Notons que les études récentes font apparaître moins de complications lors des procédures d'ablation [12, 13], mais les recommandations européennes récentes [14] indiquent toujours de ne considérer l'indication de l'ablation chez l'enfant uniquement quand tous les antiarythmiques, incluant les classes I et III seuls ou en association, ont échoué. Le traitement curatif par ablation a essentiellement pour but d'améliorer la qualité de vie de l'en-

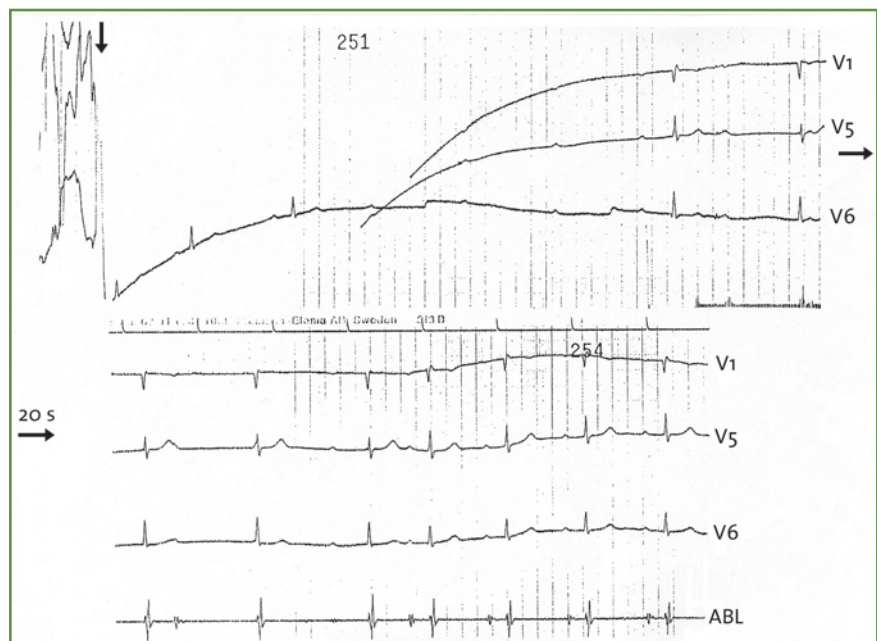


FIG. 2 : Bloc auriculo-ventriculaire complet lors d'une ablation de voie lente, heureusement régressif.

REVUES GÉNÉRALES

Rythmologie

fant. Le risque de tachycardie sinusale inappropriée après l'ablation n'est pas négligeable [13].

2. Les données du suivi chez l'enfant incluant les différentes formes de traitement étant peu nombreuses, nous rapportons l'expérience nancéienne

Au total, 175 enfants et adolescents, 94 garçons et 81 filles, âgés de 6 à 19 ans (moyenne : $15 \pm 2,8$), ayant un ECG intercritique normal, pas de conduction antérograde dans un faisceau accessoire et tous une TSV documentée ou provoquée, ont été suivis pendant $2,3 \pm 3,6$ ans. La TSV était bien tolérée chez 26 enfants (syncope). Il s'agissait d'une réentrée intranodale chez 125 enfants (71,4 %) et d'une réentrée dans un faisceau accessoire parfois à conduction décémentielle chez les autres. Une ablation par radiofréquence de la voie lente ($n = 60$) ou d'un faisceau accessoire ($n = 38$) a été réalisée sous simple sédation chez 98 d'entre eux (56 %) entre 1 mois et 13 ans après l'évaluation initiale (moyenne : $1,84 \pm 2,9$ ans). L'ablation de la voie lente a été moins fréquente que celle d'un faisceau accessoire (53,5 % vs 74 %) (0,0007). L'échec de l'ablation, souvent dû au refus de l'enfant de poursuivre, a été fréquent (17 enfants, 17,5 %) et plus fréquent pour l'ablation d'un faisceau accessoire (10/17). Un BAV du 2^e degré, heureusement transitoire, est survenu chez 5 enfants au cours de l'ablation de la voie lente, ce BAV étant vagal dans un cas et traumatique dans 2 cas. Les symptômes ont récidivé chez 19 enfants (19 %), mais il ne s'agissait que d'une tachycardie sinusale inappropriée chez 14 d'entre eux. Chez 13 enfants traités par des antiarythmiques ou bêtabloquants, la crise a récidivé chez 5 d'entre eux et 2 enfants ont présenté une syncope en relation avec des effets secondaires dus au traitement. Par ailleurs, 64 patients n'ont pas reçu

de traitement, mais il est à déplorer un décès dans les suites d'un traitement en urgence pour réduire une tachycardie. Au total, 1/3 des enfants ont eu une évolution spontanément favorable.

Ce registre montre que le suivi est difficile malgré l'envolée des techniques d'ablation qui restent plus délicates que chez l'adulte et sont toujours à considérer avec prudence, et seulement en cas de résistance ou d'intolérance au traitement médical.

Conclusion

Les méthodes de diagnostic et de traitement des TSV ont considérablement évolué depuis la description initiale en 1889. Si, actuellement, il est tout à fait possible de guérir de cette affection par les techniques d'ablation, il faut garder à l'esprit qu'une majorité des patients a une forme bénigne de l'affection et que l'abstention thérapeutique est souvent l'attitude la plus sage. Le suivi s'effectuera à la demande si les crises sont rares et sensibles aux manœuvres vagales. Si les crises se répètent et sont insensibles aux manœuvres vagales, un traitement médical est d'abord indiqué et l'enfant doit être suivi au moins une fois par an. À partir de l'âge de 10-12 ans, un traitement radical peut se discuter entre un médecin spécialiste, l'enfant et ses parents.

Bibliographie

1. GROLLEAU R, CARABASSE D, LECLERQ F. Les tachycardies jonctionnelles. *Arch Mal Cœur*, 1995;88:41-51.
2. BREMBILLA-PERROT B, MARÇON F, BOSSER G *et al*. Paroxysmal tachycardia in children and teenagers with normal sinus rhythm and without heart disease. *PACE*, 2001; 24:41-45.
3. BREMBILLA-PERROT B, MOJEZI RV, ZINZIUS PY *et al*. Missing diagnosis of preexcitation syndrome on ECG: clinical and electrophysiological significance. *Int J Cardiol*, 2013;163: 288-293.
4. LUCET V, DO NGOC D, SIDI D *et al*. Traitement médical et évolution à long terme des tachycardies jonctionnelles permanentes de l'enfant. À propos de 10 cas suivis pendant 11 ans. *Arch Mal Cœur*, 1985;78: 210-216.
5. BREMBILLA-PERROT B, BREMBILLA A, MOULIN-ZINSCH A *et al*. Factors of negativity of electrophysiological study in children and teenagers complaining of tachycardia and prognostic significance. *Pediatr Cardiol*, 2015;36:64-70.
6. KANG KT, POTTS JE, RADBILL AE *et al*. Permanent junctional reciprocating tachycardia in children: a multicenter experience. *Heart Rhythm*, 2014;11:1426-1432.
7. BREMBILLA-PERROT B, MOULIN-ZINSCH A, SELLAL JM *et al*. Impact of transesophageal EP study to elucidate the mechanism of arrhythmia in children with SVT and no preexcitation. *Pediatr Cardiol*, 2013; 34:1695-1702.
8. BLAUFOX AD, WARSY I, D'SOUZA M *et al*. Transesophageal electrophysiological evaluation of children with a history of supraventricular tachycardia in infancy. *Pediatr Cardiol*, 2011;32:1110-1114.
9. D'ESTE D, ZOPPO F, BERTAGLIA E *et al*. Long-term outcome of patients with atrioventricular node reentrant tachycardia. *Int J Cardiol*, 2007;115:350-353.
10. MEHTA A, SUBRAHMANYAM A, ANAND R. Long-term efficacy and safety of atenolol for supraventricular tachycardia in children. *Pediatr Cardiol*, 1996;17:231-236.
11. SCHAFER MS, GOW RM, MOAK JP *et al*. and participating members of the Pediatric Electrophysiology Society. Mortality following radiofrequency catheter ablation (from the Pediatric Radiofrequency Ablation Registry). *Am J Cardiol*, 2000; 86:639-643.
12. TOMASKE M, CANDINAS R, WEISS M *et al*. Safety and efficacy of paediatric outpatient radiofrequency catheter ablations. *Int J Cardiol*, 2011;148:276-279.
13. HIIPALA A, HAPPONEN JM. Population-based single-center outcome for pediatric catheter ablation of common supraventricular tachycardias. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2015;38:115-139.
14. BRUGADA J, BLUM N, SARQUELLA-BRUGADA G *et al*. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPIC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace*, 2013;15:1337-1382.

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

REVUES GÉNÉRALES

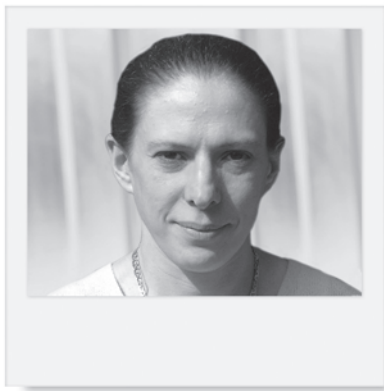
Cardiopathies congénitales

Ce que le cardiologue doit savoir des malformations cardiaques à l'âge adulte

RÉSUMÉ : En quelques dizaines d'années, les malformations cardiaques sont passées du statut de pathologie incurable à celui de pathologie avec un taux de survie excellent.

Même si aujourd'hui la plupart des enfants atteignent l'âge adulte, et ne vont présenter aucune séquelle de leur pathologie congénitale, certains devront toutefois continuer à être suivis pour dépister la survenue de nouvelles pathologies, souvent conséquences de leur malformation ou de la réparation.

Cet article reprend brièvement les principales cardiopathies congénitales et leur devenir à l'âge adulte.



→ A. PASQUET

Département de Pathologie cardiovasculaire,
Cliniques universitaires Saint-Luc,
BRUXELLES, Belgique.

La détection d'une malformation cardiaque chez un enfant a été longtemps associée à un pronostic péjoratif. De nos jours, les choses ont heureusement bien changé. Grâce aux progrès de la cardiologie pédiatrique et de la chirurgie cardiaque congénitale, plus de 90 % des enfants porteurs d'une malformation cardiaque vont atteindre l'âge adulte, créant ainsi une nouvelle population de patients. Nouveaux patients, nouveaux problèmes ! En effet, ceux-ci peuvent présenter des séquelles tardives de leur cardiopathie, ou des conséquences à long terme de la chirurgie réparatrice, mais aussi présenter des problèmes "cardiaques" de type "dégénératifs" comme tout patient ! Cet article revoit les principales cardiopathies congénitales et leurs conséquences à l'âge adulte [1-2].

Communication interauriculaire

La communication interauriculaire (CIA) est la malformation cardiaque le plus fréquemment diagnostiquée à l'âge

adulte. Il s'agit dans la plupart des cas d'une CIA *ostium secundum* (fig. 1), la forme la plus fréquente des CIA ; elle est située au niveau de la *fossa ovalis*, et constitue "un trou" au niveau du septum interauriculaire.

Deux autres formes de CIA sont décrites : – la CIA *ostium primum*, localisée au niveau de la partie basse du septum,

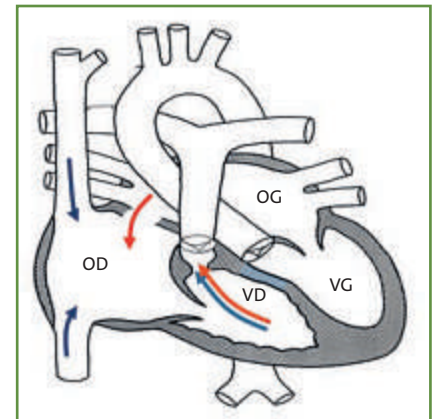


FIG. 1 : Communication interauriculaire (CIA) *ostium secundum*. Les flèches représentent les flux sanguins (sang veineux en bleu, sang artériel en rouge). OD : oreillette droite, VD : ventricule droit, OG : oreillette gauche.

REVUES GÉNÉRALES

Cardiopathies congénitales

s'accompagne souvent de malformations des valves mitrales ou tricuspides ; elle se rencontre souvent chez les patients porteurs d'une trisomie 21 ;
– la CIA *sinus venosus*, la forme la plus rare, va souvent de pair avec un retour anomal d'une ou de plusieurs veines pulmonaires.

La présence d'une CIA entraîne une surcharge en volume de l'oreillette droite et du ventricule droit. En fonction de l'importance du flux à travers la CIA et avec le temps, l'oreillette droite et le ventricule droit vont progressivement se dilater pour aboutir dans les situations les plus évoluées à une insuffisance cardiaque droite. Celle-ci sera aggravée par l'apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire favorisée par le haut débit pulmonaire. L'apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire est en général une complication tardive des CIA, sauf dans le cas des CIA *ostium primum* avec des anomalies génétiques (trisomie 21 par exemple)

La majorité des enfants opérés d'une CIA "simple", c'est-à-dire sans autre malformation associée, n'auront aucune séquelle à long terme et pourront avoir une vie normale, la pratique du sport et les grossesses chez la femme incluses. Seule une faible minorité des patients développera une hypertension artérielle pulmonaire (fermeture tardive, anomalies associées, atteinte syndromique...). La récurrence d'anomalie valvulaire (insuffisance mitrale par exemple) doit être recherchée chez les patients opérés d'une CIA *ostium primum*.

La présence d'une CIA *ostium secundum* peut être diagnostiquée à l'âge adulte lors d'un bilan pour un accident vasculaire cérébral, ou lors de l'apparition de fibrillation auriculaire chez une personne jeune.

La fermeture de la CIA sera proposée en cas de shunt important, de dilatation ventriculaire droite et lors de l'apparition de

symptômes (dyspnée, diminution de la capacité physique...). Elle peut aussi être discutée lors d'un accident embolique. Un cathétérisme cardiaque est proposé pour vérifier les pressions et résistances pulmonaires, et s'assurer de l'absence d'hypertension pulmonaire quand une fermeture de la CIA est envisagée [3]. La technique de choix est la fermeture percutanée à l'aide d'un dispositif constitué de deux disques se plaçant de part et d'autre de la CIA. Cela n'est toutefois réalisable que pour les CIA *ostium secundum* de taille inférieure à 4 cm [4].

Durant les 6 premiers mois qui suivent la procédure, un traitement par aspirine est proposé pour empêcher la formation de thrombi sur la prothèse, et les mesures de prévention de l'endocardite sont d'application. Des arythmies et en particulier de la fibrillation auriculaire peuvent également survenir durant cette période, d'où l'importance d'enregistrer un électrocardiogramme en cas de plaintes de palpitations.

La mise en place de ces ombrelles n'entraîne aucune restriction dans la vie courante. En cas de douleurs thoraciques violentes avec sensation de malaise, ou de traumatisme thoracique, il faut réaliser rapidement une échographie cardiaque pour s'assurer du bon positionnement de la prothèse et de l'absence d'épanchement péricardique, car il existe un risque (très faible) de perforation myocardique.

Les patients chez qui la fermeture de la CIA se fait à un âge de plus de 40 ans, ont un risque accru de développer de la fibrillation auriculaire [5].

Communication interventriculaire

Les communications interventriculaires (CIV) peuvent être localisées dans les différentes parties du septum interventriculaire, y compris en sous-aortique. Très

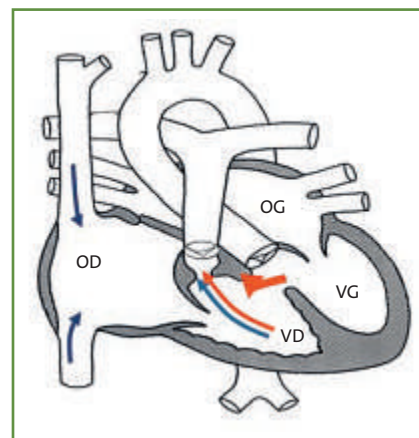


FIG. 2 : Communication interventriculaire (CIV) de type musculaire. Les flèches représentent les flux sanguins (sang veineux en bleu, sang artériel en rouge). OD : oreillette droite, VD : ventricule droit, OG : oreillette gauche, VG : ventricule gauche.

souvent, les CIV – surtout si elles sont des grandes tailles – ont été fermées dans l'enfance. Seules les CIV de petite taille peuvent être découvertes à l'âge adulte [1].

La CIV (**fig. 2**) permet le passage du sang du ventricule gauche vers le ventricule droit, étant donné les différences de pressions entre les deux ventricules, la CIV s'accompagne d'une surcharge en volume mais aussi en pression pour le ventricule droit. Celle-ci est proportionnelle à la taille de la CIV, et contribue à l'apparition précoce d'une hypertension pulmonaire.

Les CIV opérées dans l'enfance ne vont laisser aucune séquelle, et autoriser une vie normale y compris la grossesse chez la femme. Seule une très petite minorité risque de développer une hypertension pulmonaire. Il faut donc rester attentif aux plaintes de ces patients.

La CIV de l'adulte est diagnostiquée lors de l'auscultation par son souffle aigu dit "en jet de vapeur". Cette lésion est très souvent bien tolérée d'un point de vue hémodynamique. Les CIV proches de la valve aortique peuvent s'accompagner d'une insuffisance aortique qui doit être surveillée, et peut motiver une

intervention réparatrice si elle devient importante. D'autres complications potentielles de la CIV doivent aussi être dépistées : la membrane sous-valvulaire aortique et celle d'une sténose au niveau de l'infundibulum pulmonaire (lésion de jet de la CIV), créant ce qu'on appelle un ventricule droit bicaméral ou double chambre. Des arythmies ventriculaires ou auriculaires peuvent également survenir à long terme.

Une fermeture sera proposée en cas d'apparition de symptômes (dyspnée, diminution de la capacité physique...), de surcharge ventriculaire droite ou gauche (insuffisance aortique), d'histoire d'endocardite, ou d'un shunt important [3].

Seule les CIV du septum musculaire, c'est-à-dire situées à distance des voies de conduction et de la valve aortique, pourront être fermées par voie percutanée. Les autres seront fermées par voie chirurgicale, avec ou non réparation de la valve aortique.

Tétralogie de Fallot

La tétralogie de Fallot (TOF) (**fig. 3**) est l'association de quatre malformations :

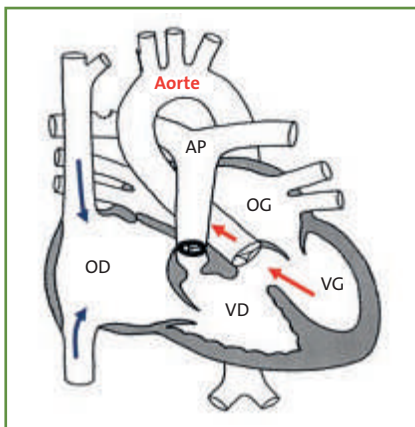


FIG. 3 : Tétralogie de Fallot (TOF). Les flèches représentent les flux sanguins (sang veineux en bleu, sang artériel en rouge). OD : oreillette droite, VD : ventricule droit, VG : ventricule gauche, OG : oreillette gauche, VG : ventricule gauche, AP : artère pulmonaire.

une communication interventriculaire, une obstruction de la voie d'éjection pulmonaire, une hypertrophie ventriculaire droite et une aorte "à cheval" sur les deux ventricules. C'est la cardiopathie cyanogène la plus fréquente à la naissance [2].

La correction chirurgicale permet de restaurer une anatomie normale ; la plupart du temps, elle est effectuée dans la petite enfance. Certains enfants ont cependant bénéficié d'un shunt palliatif, shunt de Blalock entre l'artère sous-clavière et l'artère pulmonaire avant la réparation définitive.

Deux complications à long terme doivent être recherchées : la survenue d'insuffisance cardiaque et d'arythmies.

La réparation chirurgicale de la TOF nécessite parfois d'élargir la voie d'éjection droite avec comme conséquence une insuffisance pulmonaire. À long terme, celle-ci va entraîner une dilatation ventriculaire droite et finalement une insuffisance ventriculaire droite. Cette dernière se présente cliniquement comme une diminution progressive de la capacité physique et l'apparition d'une dyspnée d'effort. La dilatation ventriculaire droite et les cicatrices des interventions chirurgicales font le lit d'arythmies ventriculaires, parfois malignes comme les tachycardies ventriculaires, pouvant être à l'origine des "morts subites" rencontrées chez ces patients.

Les arythmies supraventriculaires (*flutter*, fibrillation...) sont fréquemment rencontrées, surtout chez les patients plus âgés. Elles sont d'autant plus mal tolérées qu'elles sont rapides, et se présentent chez un patient avec une fonction ventriculaire droite détériorée. Ces complications justifient un suivi régulier et spécialisé comprenant des échographies, épreuve d'effort, Holter et IRM.

Une insuffisance pulmonaire importante sera traitée par remplacement

de la valve pulmonaire. Celui-ci sera fait par voie chirurgicale – dans ce cas, l'homogreffe est le substitut valvulaire de choix – ou par voie percutanée (valve Melody) [7, 8]. Dans les deux cas, les mesures de prévention de l'endocardite sont d'application.

Les troubles du rythme seront traités par antiarythmique, ablation. Chez certains patients, l'implantation d'un défibrillateur sera proposée.

La grossesse est possible chez les patientes opérées, mais le risque est lié à la fonction ventriculaire droite.

Transposition des grands vaisseaux

Anatomiquement, dans une transposition des grands vaisseaux (TGV), les circulations pulmonaires et systémiques sont en parallèle et non en série comme dans un cœur normal (**fig. 4**) [2]. Sans communication entre les deux circulations, cette situation est incompatible avec la vie. Si cette communication est insuffisante, une septostomie au ballonnet (manœuvre de Rashkind) est réalisée.

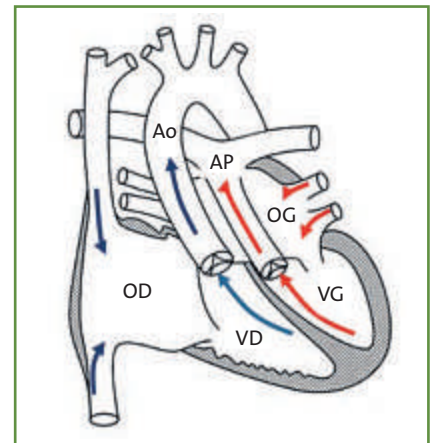


FIG. 4 : Transposition des grands vaisseaux (TGV). Les flèches représentent les flux sanguins (sang veineux en bleu, sang artériel en rouge). OD : oreillette droite, VD : ventricule droit, OG : oreillette gauche, VG : ventricule gauche, Ao : aorte, AP : artère pulmonaire.

REVUES GÉNÉRALES

Cardiopathies congénitales

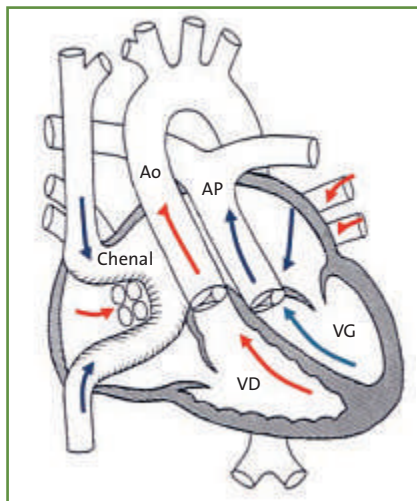


FIG. 5 : Transposition des grands vaisseaux (TGV) corrigée par *switch atrial* (chirurgie de Senning ou Mustard). Les flèches représentent les flux sanguins (sang veineux en bleu, sang artériel en rouge). VD: ventricule droit, OG: oreillette gauche, VG: ventricule gauche, Ao: aorte, AP: artère pulmonaire.

La première correction chirurgicale proposée pour les TGV fut le *switch atrial* (**fig. 5**). Cette intervention, connue aussi sous le nom de chirurgie de Senning ou Mustard, consiste à créer un chenal au niveau des oreillettes de façon à croiser les circulations veineuse et pulmonaire, permettant ainsi de rediriger les veines caves vers le ventricule gauche et les veines pulmonaires vers le ventricule droit. Les circulations pulmonaire et systémique sont à nouveau en série comme dans un cœur normal; mais le ventricule droit fait fonction de ventricule systémique et éjecte le sang dans l'aorte, et les oreillettes ont subi de lourds remaniements.

Les complications à “long terme” de cette intervention sont principalement la défaillance ventriculaire droite et les troubles du rythme. La défaillance ventriculaire droite se manifeste par une diminution de la capacité physique, une perte d'endurance, un essoufflement pour des efforts de moins en moins importants [9]... La création de chenaux au niveau des oreillettes va faire le lit de troubles du rythme: bradyarythmie

(plus de 25 % des patients ne seraient plus en rythme sinusal 10 ans après l'intervention), ou tachyarythmies (*flutter*, fibrillation...), qui sont d'autant plus mal tolérées qu'elles sont rapides et que le ventricule droit systémique est défaillant. Ces arythmies peuvent expliquer les cas de “mort subite”. Ces arythmies nécessitent des traitements agressifs avec mise en place de *pacemaker*, ou parfois de défibrillateurs [10]. Les ablations d'arythmie sont souvent plus difficiles, vu les modifications anatomiques. Une autre complication est la présence de sténoses au niveau du chenal, qui sera traitée par dilatation et mise en place d'un stent.

La grossesse est possible, mais le risque est lié au statut rythmologique et à la fonction du ventricule droit systémique, il doit être évalué en préconceptionnel.

Depuis les années quatre-vingt-dix, la correction de la TGV se fait selon la technique du *switch artériel* (**fig. 6**). Dans cette intervention, les artères pulmonaires et l'aorte sont inversées avec réimplantation des artères coronaires. Cette intervention permet de restaurer un “cœur normal” avec, semble-t-il, peu

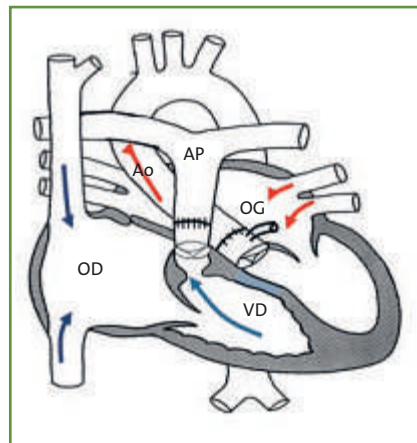


FIG. 6 : Transposition des grands vaisseaux (TGV) corrigée par *switch artériel*. Les flèches représentent les flux sanguins (sang veineux en bleu, sang artériel en rouge). OD: oreillette droite, VD: ventricule droit, OG: oreillette gauche, VG: ventricule gauche, Ao: aorte, AP: artère pulmonaire.

de complications à long terme, mais le recul est encore limité actuellement. Des sténoses sur la voie d'éjection pulmonaire ou des insuffisances “aortiques” sont décrites.

Une forme particulière de TGV, appelée TGV congénitalement corrigée, consiste en l'inversion des deux ventricules: le ventricule droit est situé sous l'aorte et le ventricule gauche sous l'artère pulmonaire avec pour conséquence un ventricule droit “systémique”, c'est-à-dire assurant la circulation générale. Cette malformation, lors qu'elle est isolée, peut rester longtemps asymptomatique et se manifester seulement vers 40-50 ans par des signes d'insuffisance cardiaque liés à la défaillance du ventricule droit “systémique”.

[Coarctation aortique

La coarctation aortique est un rétrécissement de l'aorte, le plus souvent localisé au niveau de l'isthme (artère sous-clavière gauche, ligament artériel [résidu du canal artériel]) (**fig. 7**). Il peut être localisé ou s'étendre sur une partie plus importante de l'arche aortique (hypoplasie de l'arche) [1, 3]. Dans 80 % des cas, la valve aortique sera bicuspide.

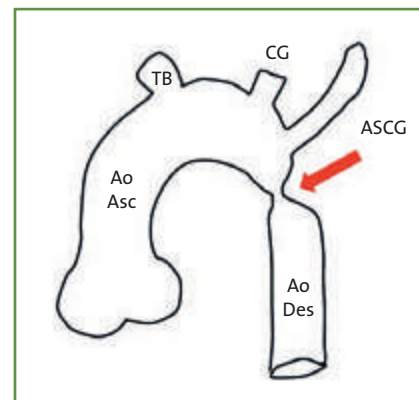


FIG. 7 : Coarctation aortique. La flèche indique le site de coarctation dans les formes classiques. TB: tronc brachio-céphalique, CG: carotide gauche, ASCG: artère sous-clavière gauche, Ao Asc: aorte ascendante, Ao Desc: aorte descendante.

Il faut distinguer la coarctation aortique traitée dans l'enfance et la coarctation découverte à l'âge adulte.

Le traitement de la coarctation chez l'enfant est le plus souvent chirurgical. Différentes techniques peuvent être utilisées (réimplantation bout à bout, insertion prothèse, utilisation d'un flap sous-clavier...). Il est également important de connaître la technique utilisée : par exemple lorsque la sous-clavière a été utilisée, la tension artérielle au bras gauche sera plus faible même en l'absence de récurrence de coarctation. La tension artérielle sera mesurée bras droit et jambe gauche : une différence de tension artérielle > 20 mmHg doit faire suspecter une récurrence de coarctation aortique. Le taux de récurrence peut atteindre jusqu'à 30 % en fonction du type de chirurgie. Ces patients doivent être suivis régulièrement pour dépister la survenue d'une hypertension artérielle. Celle-ci peut se présenter même sans re-coarctation, et ce d'autant plus fréquemment que les patients ont été opérés plus tardivement. Il est également nécessaire de détecter l'apparition d'anévrysme au niveau de la réparation chirurgicale (l'examen de choix est l'IRM) et les complications potentielles liées à la présence d'une valve bicuspide.

Le diagnostic de coarctation aortique doit toujours être évoqué en présence d'une hypertension artérielle chez une personne jeune. Une différence tensionnelle de plus de 20 mmHg entre le bras droit et le bras gauche doit faire suspecter cette pathologie. La confirmation du diagnostic se fait par imagerie en utilisant l'échocardiographie, mais surtout l'IRM. Un cathétérisme permet de mesurer les gradients au niveau de la coarctation de pression de façon précise. Le plus souvent, chez l'adulte, le traitement se fera par dilatation avec mise en place d'un stent lors d'un cathétérisme. Un suivi ultérieur est nécessaire pour la tension artérielle, mais aussi pour les complications liées à une valve aortique bicuspide.

POINTS FORTS

- ➞ La majeure partie des enfants opérés de cardiopathies congénitales vont bien à l'âge adulte.
- ➞ Les cardiopathies complexes – tétralogie de Fallot, transposition des grands vaisseaux, coarctation aortique, correction de Fontan – nécessitent un suivi à l'âge adulte, même si les patients sont asymptomatiques ou paucisymptomatiques. Celui-ci doit se faire en coordination avec un centre spécialisé.
- ➞ Face à un patient avec une cardiopathie congénitale, les points suivants doivent être connus : type de malformation, type de réparation complète ou partielle, âge de la réparation, mode de vie du patient (sport...). L'examen clinique sera complété par une mesure de la saturation en oxygène, un ECG et une échographie, qui permettent une première approche de l'état actuel du patient.

Ventricule unique – “Fontan”

La chirurgie de Fontan est une intervention palliative, réalisée quand il existe un obstacle au niveau du cœur droit (atrésie tricuspide, hypoplasie ventriculaire droite, atrésie pulmonaire...), ou un ventricule unique (large CIV, “absence” du septum interventriculaire). Le principe est simple : le ventricule est utilisé pour assurer la circulation systémique, et les veines caves supérieure et inférieure (retour veineux) sont directement déviées vers les

poumons. Dans le “Fontan classique”, c'est l'oreillette droite qui est utilisée pour connecter les veines caves sur l'artère pulmonaire. Actuellement, le plus souvent, des “Fontan extracardiaques” sont réalisés : les deux veines caves sont connectées par un “tube” externe à l'oreillette sur l'artère pulmonaire [11]. Cette circulation de Fontan (**fig. 8**) a l'inconvénient d'être fortement liée à la précharge du circuit, toute hypovolémie (diarrhée, perte sanguine...), ou hypotension (hypovolémie, anesthésie...), et risque d'être mal tolérée,

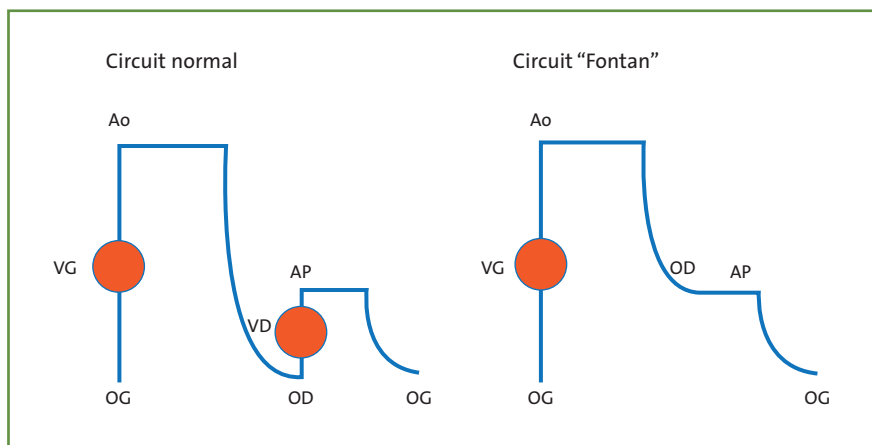


FIG. 8 : Circulation de Fontan. OD : oreillette droite, VD : ventricule droit, OG : oreillette gauche, VG : ventricule gauche, Ao : aorte, AP : artère pulmonaire = ventricule faisant office de pompe.

REVUES GÉNÉRALES

Cardiopathies congénitales

“désamorcer la pompe” et entraîner un collapsus qui peut être fatal.

Les principales complications sont : des arythmies (mal tolérées vu le statut hémodynamique) mais aussi des embolies (flux lent dans le circuit du Fontan), ou une stase veineuse (stase hépatique, stase au niveau des membres inférieurs ou au niveau du tube digestif...). Une des complications les plus redoutables est l'entéropathie exsudative due à l'hyperpression veineuse au niveau du tube digestif qui s'accompagne d'une perte de protéines au niveau digestif.

Conclusion

Une grande majorité des patients opérés d'une cardiopathie congénitale dans l'enfance vont atteindre l'âge adulte avec peu de séquelles de leur cardiopathie. En revanche, certaines cardiopathies, même “réparées”, vont nécessiter un suivi à long terme pour dépister la surve-

nue de complications qui pourraient être préjudiciables. Ce suivi doit être effectué dans un centre spécialisé ayant non seulement l'expérience de ces pathologies à l'âge pédiatrique mais aussi de son évolution à l'âge adulte.

Bibliographie

1. BRICKNER E, HILLIS D, LANGE RA. Congenital heart Disease in Adult, part 1 of 2. *NEJM*, 2000;342:256-263.
2. BRICKNER E, HILLIS D, LANGE RA. Congenital heart Disease in Adult, part 2 of 2. *NEJM*, 2000;342:334-242.
3. BAUMGARTNER H, BONHOEFFER P, De GROOT NM *et al.* ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*, 2010;31:2915-2957.
4. DU ZD, KOENIG P, CAO QL *et al.* Comparison of Transcatheter Closure of Secundum Atrial Septal Defect Using the Amplatzer Septal Occluder Associated With Deficient Versus Sufficient Rims. *Am J Cardiol*, 2002;90:865-869.
5. GATZOUSIS M, FREEMAN MA, SIU SC *et al.* Harris atrial arrhythmia after surgical closure of atrial septal defect in adult. *NEJM*, 1999;340:839-846.
6. NOLLERT G, FISCHLEIN T, BOUTERWEK S *et al.* Long-Term Survival in Patients With Repair of Tetralogy of Fallot: 36-Year Follow-Up of 490 Survivors of the First Year After Surgical Repair. *J Am Coll Cardiol*, 1997;30:1374-1383.
7. GRAHAM THP, BERNARD Y, ARBOGAST P *et al.* Outcome of Pulmonary Valve Replacements in Adults after Tetralogy Repair: A Multi-institutional Study Congenit. *Heart Dis*, 2008;3:162-167.
8. LURZ PH, COATS L, KHAMBADKONE S *et al.* Percutaneous Pulmonary Valve Implantation Impact of Evolving Technology and Learning Curve on Clinical Outcome. *Circulation*, 2008; 117:1964-1972.
9. ROOS-HESSELINKA JW, MEIJBOOMA FJ, VAN DOMBURGA SR *et al.* Decline in ventricular function and clinical condition after mustard repair for transposition of the great arteries (a prospective study of 22-29 years). *Eur Heart J*, 2004;25:1264-1270.
10. SCHWERZMANN M, SALEHIAN O, HARRIS L *et al.* Ventricular arrhythmias and sudden death in adults after a Mustard operation for transposition of the great arteries. *Eur Heart J*, 2009;30:1873-1879.
11. KHAIRY P, POIRIER N, MERCIER LA. Univentricular Heart. *Circulation*, 2007; 115:800-812.

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

REVUES GÉNÉRALES

Fibrillation auriculaire

Quand arrêter les traitements anticoagulants après ablation de FA ?

RÉSUMÉ : En consultation, nous sommes de plus en plus souvent amenés à rencontrer des patients ayant été traités par une ablation de fibrillation atriale. Bien que ce ne soit pas l'objectif initial, se pose alors la question de la poursuite du traitement anticoagulant. Il n'y a actuellement aucune étude randomisée à large effectif nous permettant de répondre à cette question. La conduite dépend généralement de l'habitude des centres. Cependant, certaines études évaluant le suivi des patients ayant été traités par ablation permettent de fournir des arguments de réponse à notre question. Dans les trois premiers mois suivant l'intervention, il est constaté un surrisque embolique justifiant une anticoagulation efficace. Après ce délai, le risque embolique diminue nettement.



→ N. AUQUIER

Service de Cardiologie, CHU, ROUEN.

La fibrillation atriale est l'arythmie la plus fréquente. De par son caractère emboligène, elle nécessite souvent une anticoagulation efficace à vie. Les mécanismes de la formation du thrombus dans cette situation restent à ce jour complexes et incertains. Ce risque embolique par an peut actuellement être évalué par le score CHADS₂-VASc. C'est ce score qui permet de déterminer l'indication d'une anticoagulation au long cours en cas de fibrillation atriale non valvulaire. Lorsque celui-ci est supérieur ou égal à 2, l'indication à une anticoagulation est stricte. En cas de score égal à 0, l'abstention thérapeutique prévaut sur la prescription d'une simple antiagrégation plaquettaire. Lorsque le score est égal à 1, l'anticoagulation ou l'antiagrégation se discutent avec une préférence pour l'anticoagulation.

Depuis quelques années, la procédure d'ablation de fibrillation atriale s'est très largement développée. Celle-ci vise à maintenir définitivement le patient en rythme sinusal. Cependant, elle n'a, à ce jour, pas démontré sa capacité à supprimer ou diminuer le risque embolique.

Il n'y a donc aucune recommandation préconisant l'ablation de fibrillation atriale en prévention du risque embolique. Actuellement, cette procédure interventionnelle ne vise qu'à réduire la symptomatologie engendrée par cette arythmie.

En consultation, nous sommes de plus en plus fréquemment amenés à suivre des patients qui ont déjà eu une ablation et pour lesquels la question de la poursuite ou de l'arrêt du traitement anticoagulant se pose.

L'anticoagulation à la phase aiguë de l'ablation

Dans les suites immédiates de la procédure, le risque embolique est artificiellement accru. Cela s'explique notamment par la présence temporaire de matériel (gaines, sondes...) dans l'oreillette gauche mais aussi par les lésions qui y sont réalisées, génératrices d'inflammation locale et donc de thrombus. Concernant le maintien en rythme sinusal, il est difficile d'évaluer l'efficacité

REVUES GÉNÉRALES

Fibrillation auriculaire

de l'intervention lors des trois premiers mois, puisque les lésions provoquées ne sont pas encore figées. Nous savons que les récurrences au cours de cette période sont fréquentes, à tel point qu'il n'est généralement pas recommandé de considérer les récurrences rythmiques pour évaluer le succès ou l'échec de l'intervention avant le troisième mois.

L'évaluation du risque embolique à court et moyen termes est délicate. Il a été étudié en 2011 sur une population de 755 patients ayant subi une ablation de fibrillation atriale par radiofréquence [1]. L'ensemble des événements emboliques était relevé sur un suivi moyen de 25 mois après l'intervention. Sept (0,9 %) événements emboliques sont survenus dans les 15 premiers jours suivant l'intervention. Seulement 2 (0,3 %) sont apparus après ce délai. L'ensemble de ces événements est survenu alors que le patient était sous traitement anticoagulant. Nous pouvons en déduire que le risque embolique est majeur dans les jours qui suivent l'intervention pour diminuer progressivement par la suite.

Dans cet article, les différentes hypothèses émises pour expliquer ce surrisque sont : la perte de 30 % de la fonction hémodynamique de la systole atriale (secondaire à la sidération de l'oreillette gauche), la persistance d'accès de fibrillation atriale (notamment asymptomatique) et les défauts d'anticoagulation. En effet, cette étude a le mérite de s'être intéressée à la qualité de l'anticoagulation des patients lors de la survenue des événements emboliques. Si nous considérons les 7 événements survenus au cours des 2 premières semaines, nous constatons que seul un patient était correctement anticoagulé par son antivitamine K (AVK) (INR > 2). Trois avaient un INR inférieur à 2 sans couverture par héparinothérapie et 3 étaient en cours de relais héparine-AVK. La question du défaut de l'anticoagulation se pose donc.

Plus récemment, une importante cohorte danoise est venue confirmer cette idée d'un surrisque embolique dans les suites immédiates de l'ablation [2]. Elle a regroupé 4 050 patients suivis sur une moyenne de 3,4 années. Durant cette période, 2,5 % des patients présentèrent un événement embolique. Exprimé en patient par année, le risque embolique est de 12,9 % au cours des deux premières semaines post-ablation pour passer à 2,3 % au cours des deux suivantes et baisser progressivement à 0,6 % sur un suivi de plus d'un an. Nous pouvons retenir de cette étude que le risque embolique après ablation est faible et qu'il se concentre essentiellement sur les premières semaines suivant le geste.

A la lecture de ces données, il paraît évident que la poursuite d'une anticoagulation pendant les trois premiers mois s'impose, et ce quel que soit le niveau du score CHADS₂-VASc.

L'anticoagulation à plus de trois mois de l'ablation

La poursuite d'une anticoagulation au long cours est une discussion complexe. Il est à ce jour impossible de donner une réponse univoque quant à sa poursuite ou son arrêt. Aucune étude actuelle n'a permis de savoir si un retour définitif en rythme sinusal supprimait le risque embolique. La décision concernant l'éventuel arrêt du traitement anticoagulant se fera donc au cas par cas et devra prendre en compte plusieurs facteurs que nous allons préciser.

1. Les scores de risque

La question prendra systématiquement en compte les scores de risque embolique (CHADS₂-VASc) et hémorragique (HAS-BLED) du patient. Rappelons qu'en cas de score CHADS₂-VASc à 0, le traitement anticoagulant peut être arrêté en toute sécurité. En cas de score CHADS₂-VASc élevé, le rapport

bénéfice/risque est naturellement en défaveur de l'arrêt du traitement anticoagulant. C'est donc pour les patients ayant un score égal à 1 que la discussion est plus complexe. Or, cela représente un nombre non négligeable de nos patients. Dans une étude américaine portant sur 1 990 patients ayant subi une ablation de fibrillation atriale, 40 % (796 patients) d'entre eux présentaient un score CHADS₂-VASc à 1 [3]. Chez ces patients, il faut donc prendre en compte le score HAS-BLED. En cas de score important (> 3), nous serons plus enclins à arrêter le traitement. Dans toutes les autres situations, il s'agira d'une discussion au cas par cas prenant en compte les facteurs détaillés ci-après.

2. Le succès de l'intervention

Il reste difficile à déterminer aujourd'hui. Nous savons que de nombreux patients présentent des accès d'arythmies asymptomatiques qui ont le même pouvoir emboligène que les accès symptomatiques. Or, il a été montré que l'ablation participe à augmenter le ratio arythmie asymptomatique/arythmie symptomatique [4]. Par conséquent, un patient ne présentant plus de symptômes peut n'être que faussement rassurant. Ces accès asymptomatiques restent très difficiles à évaluer et nécessitent la multiplication des enregistrements ECG de longue durée.

Le taux de succès de l'ablation dépend éminemment du type de fibrillation atriale. Les chiffres varient actuellement de 60 à 80 % en cas de fibrillation atriale paroxystique à 50 à 70 % en cas de fibrillation atriale persistante [5]. Il convient donc d'être plus réservé en cas d'ablation de fibrillation atriale persistante.

Enfin, l'évaluation du succès dépend fortement de la période de surveillance. Du fait du caractère récent de cette procédure, nous avons encore peu d'études évaluant l'efficacité de l'ablation au long cours et il est parfois difficile de certi-

fier que les patients considérés comme guéris à 1 an ne referont pas des accès asymptomatiques à 5 ou 10 ans. Le taux de succès actuel à 5 ans est évalué à 30 % suite à une seule procédure [6].

3. Le type d'intervention, le type de fibrillation atriale et la dimension de l'oreillette gauche

Plus la maladie progresse, plus les mécanismes arythmogènes sont nombreux et complexes. L'importance du risque embolique en fonction du type de fibrillation atriale (paroxystique ou persistant) reste en débat. Cependant, en dehors de cette question, nous savons qu'une ablation de fibrillation atriale paroxystique peut actuellement se traiter uniquement par une isolation des quatre veines pulmonaires, ce qui représente des lésions provoquées dans l'oreillette gauche plus modérées. En cas de fibrillation atriale persistante, il est généralement nécessaire d'avoir recours à d'autres techniques d'ablation telles que la défragmentation ou la réalisation de ligne dans l'oreillette. Ces gestes plus étendus participeront à retarder le retour de la systole atriale.

Une dilatation de l'oreillette gauche favorise le développement de fibrillation atriale, mais la fibrillation en elle-même, au cours de sa progression, va participer à dilater l'oreillette gauche. Il est donc important d'évaluer chez nos patients les dimensions de cette cavité. Si celle-ci est dilatée, cela doit nous inciter à davantage de prudence ainsi qu'à poursuivre le traitement anticoagulant.

4. La récupération d'une systole atriale

Nous expliquons mal actuellement l'ensemble des mécanismes amenant à la formation du thrombus lors d'une fibrillation atriale, cependant, la disparition de la systole atriale y participe certainement. Le retour de celle-ci peut être évalué à l'aide de l'échographie cardiaque par la récupération d'une onde A

POINTS FORTS

- ➞ Dans les suites immédiates d'une ablation de fibrillation atriale, le risque embolique est accru. Cela implique une anticoagulation stricte et efficace.
- ➞ À trois mois de l'intervention, la poursuite de l'anticoagulation dépend essentiellement du score CHADS₂-VASc.
- ➞ En cas de score CHADS₂-VASc égal à 1 ou de situations complexes, ne pas hésiter à s'aider du score HAS-BLED, des dimensions de l'oreillette gauche et de la présence d'une onde A au flux transmitral.

lors de l'enregistrement du flux Doppler transmitral en rythme sinusal.

5. Que disent les sociétés savantes ?

Enfin, concernant l'ablation de fibrillation atriale, il faut se fier aux recommandations européennes, qui préconisent de suivre scrupuleusement les indications d'anticoagulation selon le score CHADS₂-VASc [7] [8].

Conclusion

La poursuite d'une anticoagulation stricte dans les trois mois suivant l'ablation est nécessaire pour contrer l'accroissement du risque embolique. Suite à cette période, l'indication à l'arrêt de l'anticoagulation tient en grande partie à l'évaluation du score CHADS₂-VASc, mais aussi en partie au score HAS-BLED. En cas de score égal à 0, le traitement peut être interrompu. En cas de score $\geq$ à 2, il semble actuellement nécessaire de le poursuivre. En cas de score égal à 1, il faut peser le rapport bénéfice/risque en prenant en compte les autres critères.

Bibliographie :

1. ORAL H, CHUGH A, OZAYDIN M *et al.* Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation*, 2006;114:759-765.
2. KARASOY D, GISLASON GH, HANSEN J *et al.* Oral anticoagulation therapy after radiofrequency ablation of atrial fibrillation and the risk of thromboembolism and serious bleeding: long-term follow-up in nationwide cohort of Denmark. *Eur Heart J*, 2015;36:307-314a.
3. RILEY MP, ZADO E, HUTCHINSON MD *et al.* Risk of stroke or transient ischemic attack after atrial fibrillation ablation with oral anticoagulant use guided by ECG monitoring and pulse assessment. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014;25:591-596.
4. VERMA A, CHAMPAGNE J, SAPP J *et al.* Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF): a prospective, multicenter study. *JAMA Intern Med*, 2013;173:149-156.
5. HAEGELI LM, CALKINS H. Catheter ablation of atrial fibrillation: an update. *Eur Heart J*, 2014;35:2454-2459.
6. WEERASOORIYA R, KHAIRY P, LITALIEN J *et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol*, 2011;57:160-166.
7. CAMM AJ, LIP GYH, DE CATERINA R *et al.* 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*, 2012;14:1385-1413.
8. JANUARY CT, WANN LS, ALPERT JS *et al.* 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:e1-76.

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

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension artérielle

Prise en charge d'une hypertension artérielle résistante

RÉSUMÉ : L'hypertension artérielle résistante est associée à un risque cardiovasculaire majoré en raison du mauvais contrôle tensionnel, de l'association fréquente à d'autres facteurs de risque, à des comorbidités et à l'atteinte des organes cibles.

Sa prévalence exacte n'est pas connue, mais les données épidémiologiques soulignent qu'il s'agit d'une situation fréquente, multifactorielle et en constante augmentation.

Sa définition repose sur le non contrôle tensionnel malgré une trithérapie antihypertensive à dose optimale, comprenant un diurétique thiazidique en l'absence d'insuffisance rénale sévère.



→ **A. YANNOUTSOS, S. KRETZ,
H. LELONG, C. TOUBOUL,
A. FAVIER DU NOYER,
J. BLACHER**

Unité HTA, Prévention et
Thérapeutique cardiovasculaires.
Centre de Diagnostic et de
Thérapeutique, Hôtel-Dieu, PARIS.

L'hypertension artérielle est au premier rang à l'échelle mondiale en termes de mortalité attribuable de par sa fréquence élevée et de la morbidité générée. Le bénéfice du traitement antihypertenseur a clairement été démontré en termes de morbi-mortalité cardio et cérébrovasculaire et de néphroprotection. Les notions de risque attribuable et de réversibilité du risque chez le patient hypertendu soulignent l'importance du contrôle tensionnel en prévention primaire et secondaire cardiovasculaire.

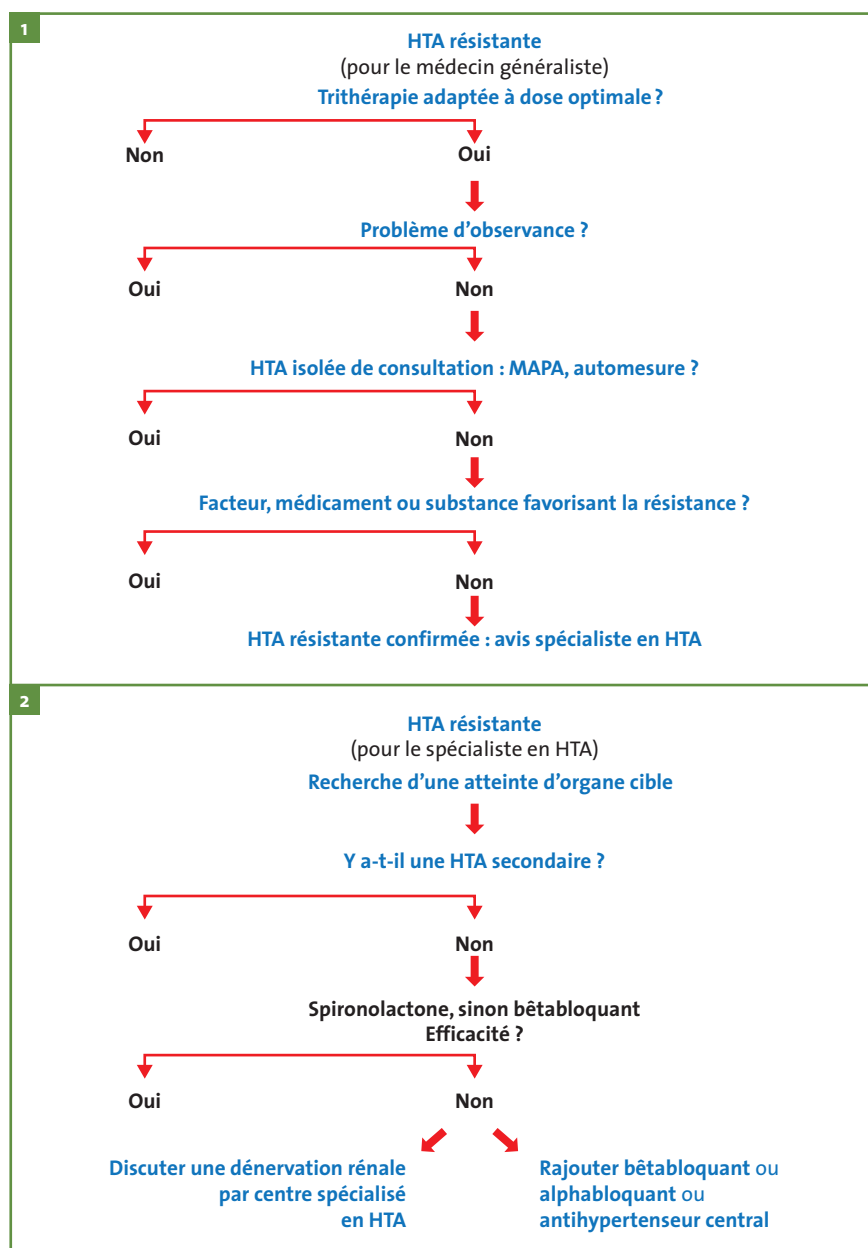
Les nouvelles recommandations de la Société Française d'Hypertension Artérielle, publiées en 2013, présentent de manière simple, concise et opérationnelle l'état des connaissances pour une prise en charge adaptée du patient hypertendu [1] et la conduite à tenir en cas de résistance au traitement [2, 3]. S'adressant aux médecins généralistes – premiers acteurs en matière de prévention, d'initiation de la prise en charge thérapeutique et de suivi du patient hypertendu – et aux spécialistes, les nouvelles recommandations présentent un arbre décisionnel (*fig. 1*).

Hypertension artérielle résistante : définition

La résistance au traitement antihypertenseur est définie par le non contrôle des chiffres tensionnels en consultation ($\geq 140/90$ mmHg chez le patient hypertendu de moins de 80 ans ou pression artérielle systolique ≥ 150 mmHg chez le patient hypertendu de plus de 80 ans), confirmée par une mesure en dehors du cabinet médical (automesure ou mesure ambulatoire de la pression artérielle), sous trithérapie antihypertensive depuis au moins 4 semaines à dose optimale, incluant un diurétique et associée aux règles hygiéno-diététiques.

Une hypertension artérielle résistante est confirmée si la pression artérielle $\geq 135/85$ mmHg en automesure (*tableau 1*) et/ou si la pression artérielle en mesure ambulatoire $\geq 130/80$ mmHg sur 24 heures, $\geq 135/85$ mmHg en période diurne, $\geq 120/70$ mmHg en période nocturne.

Le risque d'événements cardiovasculaires est significativement plus élevé chez les patients hypertendus résistants



Effectuer au calme, après un repos de quelques minutes, en position assise :

- 3 mesures avant le petit-déjeuner et avant la prise des médicaments ;
- 3 mesures le soir avant le coucher ;
- 3 jours de suite.

TABEAU I : Automesure tensionnelle.

cibles [5]. Les principaux facteurs associés à la résistance au traitement antihypertenseur sont le grand âge, l'obésité, le niveau élevé de pression artérielle, le diabète et l'atteinte d'organes cibles (insuffisance rénale chronique et hypertrophie ventriculaire gauche) [6].

Vérifier la prescription d'une trithérapie antihypertensive à posologie optimale

D'après les données de l'Étude nationale nutrition santé de 2006-2007, seuls 22,7 % des patients hypertendus non contrôlés reçoivent une trithérapie antihypertensive. L'amélioration du contrôle tensionnel repose sur l'augmentation de la prescription de combinaisons antihypertensives synergiques, en privilégiant les molécules dont la durée d'action couvre les 24 heures et les associations fixes pour favoriser l'observance au traitement [7].

Cinq classes d'antihypertenseurs ont démontré leur efficacité en prévention primaire et secondaire en termes d'événements coronariens et d'accidents vasculaires cérébraux chez les patients hypertendus. Il s'agit des diurétiques thiazidiques, des bêtabloquants, des antagonistes calciques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et des antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA2). À l'exception d'un net effet protecteur supplémentaire des bêtabloquants initiés précocement après un infarctus du myocarde et de celui plus discutable des inhibiteurs calciques dans la protection cérébrale, l'accent est mis sur l'importance de la réduction tensionnelle dans

FIG. 1 : Arbres décisionnels de la Société Française d'Hypertension Artérielle sur la prise en charge de l'hypertension artérielle résistante, décembre 2013, pour les médecins généralistes et les spécialistes.

au traitement en comparaison à ceux dont les chiffres de pression artérielle sont normalisés par la thérapeutique, ce surrisque étant d'environ 50 % [4]. L'enjeu lié au diagnostic étiologique et à la prise en charge de la résistance au traitement est d'autant plus important qu'il s'agit d'une situation fréquente (jusqu'à

30 % des patients hypertendus dans certaines séries) [4]. Le mauvais pronostic cardiovasculaire est lié au niveau tensionnel ainsi qu'aux caractéristiques cliniques des patients hypertendus résistants, présentant un haut risque cardiovasculaire par la coexistence d'autres facteurs de risque et l'atteinte d'organes

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension artérielle

la prévention cardiovasculaire chez le patient hypertendu. En moyenne, une réduction de 22 % des événements coronariens et de 41 % des AVC est obtenue avec une réduction de pression artérielle systolique de 10 mmHg et de pression artérielle diastolique de 5 mmHg sous traitement, et ce indépendamment du niveau de pression artérielle initiale [8].

N'ayant pas fait la preuve d'une efficacité de prévention après plusieurs décennies de mise sur le marché, les alphabloquants et les antihypertenseurs centraux ne doivent être initiés ni en première intention ni en association médicamenteuse avant un avis spécialisé. L'association de deux bloqueurs du système rénine-angiotensine est contre-indiquée devant l'absence de bénéfice supplémentaire en termes de prévention cardiovasculaire ou de néphroprotection, et la majoration d'effets iatrogéniques en particulier d'insuffisance rénale, d'hyperkaliémie et d'hypotension. L'inhibiteur direct de la rénine, l'aliskiren, n'a pas l'autorisation de mise sur le marché en première intention.

Le terrain diabétique et/ou insuffisant rénal représente une contre-indication absolue à l'association de l'aliskiren avec un IEC ou un ARA2, d'après les résultats de l'essai ALTITUDE. Le rapport bénéfice/risque de l'aliskiren a fait l'objet d'une réévaluation européenne, précisant que ce médicament *«ne peut être utilisé qu'après échec des 5 autres classes d'antihypertenseurs ayant fait démonstration de leur efficacité en morbi-mortalité (utilisées seules ou en association entre elles) et non traités par un autre inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone»* [9].

En modulant le choix des associations thérapeutiques en fonction des comorbidités du patient et de la persistance au traitement, intégrant à la fois les notions de tolérance, d'efficacité et d'observance, la prescription d'une trithérapie la plus logique en termes de synergie

repose sur l'association d'un inhibiteur calcique, diurétique thiazidique (hydrochlorothiazide à un dosage de 25 mg/j ou indapamide) et d'un bloqueur du système rénine-angiotensine (IEC ou ARA2). En cas d'insuffisance rénale stades 4 et 5 (DFG < 30 mL/min/1,73 m²), le thiazidique doit être remplacé par (ou associé à) un diurétique de l'anse (furosémide, bumétamide).

Rechercher une mauvaise observance au traitement et privilégier l'éducation thérapeutique

Il est nécessaire de dépister une mauvaise observance en début de consultation et tout au long du suivi du patient, en particulier lors de la première année du traitement (**tableau II**). Plus de la moitié des patients présentant une hypertension supposée résistante sont peu ou non observants [10]. Un temps de consultation dédié à l'information et à l'écoute du patient apparaît nécessaire à la qualité de l'alliance thérapeutique et de la relation médecin-malade [11]. Une mauvaise tolérance ou la complexité d'un traitement peuvent être

- Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre traitement ?
- Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicaments ?
- Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?
- Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que votre mémoire vous fait défaut ?
- Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?
- Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?

TABLEAU II : Comment aborder la question de la mauvaise observance en consultation ? (D'après [12]).

à l'origine d'un défaut d'observance (**fig. 2**) : personnaliser le traitement en termes de classes médicamenteuses, de doses, privilégier les associations médicamenteuses fixes, réduire le nombre de prises quotidiennes avec des molécules couvrant les 24 heures permettent d'améliorer l'alliance thérapeutique mais également d'éviter les erreurs de prise du traitement et la iatrogénie, en



Fig. 2 : Observance thérapeutique selon le nombre de prises médicamenteuses quotidiennes. (Osterberg L et al. *N Engl J Med*, 2005;353:487-497).

particulier chez le sujet âgé. Pour les mêmes raisons, l'évaluation des fonctions cognitives chez le sujet âgé est recommandée ainsi que l'usage de pilulier. Il est recommandé de s'assurer de la bonne tolérance au traitement lors du suivi du patient et de l'absence d'hypertension orthostatique chez le sujet âgé, diabétique, insuffisant rénal ou porteur d'une pathologie neurologique.

Rechercher un facteur favorisant la résistance aux traitements

1. Facteurs liés au mode de vie

Plusieurs facteurs nutritionnels sont impliqués dans la pathogénie de l'hypertension et pouvant être associés à une résistance au traitement, en particulier l'obésité androïde, l'insulinorésistance, une consommation éthylique ou sodée excessive.

L'hypertension artérielle représente le critère le plus fréquent du syndrome métabolique. L'ensemble des enquêtes épidémiologiques alerte sur l'épidémie d'obésité et mettent l'accent sur la fréquence de l'association entre hypertension artérielle et diabète de type 2 et son impact en termes de pronostic cardiovasculaire : 50 % des patients diabétiques sont hypertendus (étude PROCAM), et la prévalence de l'hypertension artérielle est trois fois plus fréquente chez les patients diabétiques par rapport aux non diabétiques (étude MRFIT). Le bénéfice sur le niveau de pression artérielle de la réduction pondérale en cas de surpoids ou d'obésité dans le cadre de règles hygiéno-diététiques a été démontré selon une méta-analyse regroupant 25 études randomisées contrôlées : une perte de 5 kg en moyenne a été associée à une baisse de pression artérielle systolique de 4,4 mmHg et diastolique de 3,7 mmHg, le bénéfice de la perte de poids étant plus marqué chez les patients hypertendus traités [13].

Plusieurs données épidémiologiques d'observation et d'intervention soulignent l'association entre consommation sodée excessive (estimée à plus de 10 g de sel par jour dans les pays industrialisés) et niveau de pression artérielle [14, 15]. Certains sujets apparaissent particulièrement sensibles au sel comme les sujets hypertendus âgés, d'origine afro-américaine ou les patients diabétiques, avec un risque accru de développement d'une insuffisance rénale [16]. La réalisation d'un ionogramme urinaire sur 24 heures permet de quantifier la natriurèse qui ne devrait pas dépasser 100 mmol/j, équivalent à une consommation de 6 g/j de NaCl. L'importance d'une intervention diététique multifactorielle, associée au traitement médicamenteux, apparaît donc nécessaire à la réduction des chiffres de pression artérielle [17]. En cas de consommation éthylique excessive, une diminution de celle-ci est également associée à une réduction des chiffres de pression artérielle [18].

2. Interférences antagonistes (médicamenteuses ou toxiques)

Certains traitements médicamenteux peuvent induire une hypertension arté-

rielle et/ou être la cause d'une résistance au traitement (**tableau III**). Leur impact sur la pression artérielle apparaît variable d'un sujet à l'autre. L'hypertension apparaît comme l'effet secondaire le plus fréquent pour certaines classes médicamenteuses, pouvant être également considéré comme un marqueur d'efficacité de la thérapeutique, en particulier dans le traitement antiangiogénique des tumeurs malignes [19].

Le risque d'interactions médicamenteuses augmente fortement avec le nombre de médicaments prescrits. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens se retrouvent parmi les premières classes médicamenteuses impliquées dans les interactions pharmacocinétiques et à l'origine d'un non contrôle tensionnel [20]. Le système enzymatique des cytochromes P450 présente un rôle déterminant dans le métabolisme de la majorité des médicaments dont plusieurs classes d'antihypertenseurs. Ainsi, la coprescription de médicaments activant la voie enzymatique des cytochromes peut être à l'origine d'une diminution de la biodisponibilité des molécules antihypertensives : millepertuis, médicaments anti-infectieux et anti-épileptiques par exemple.

Médicaments et substances ayant une action vasopressive (liste non exhaustive)

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

TABEAU III : D'après "Recommandations de la Société Française d'Hypertension Artérielle sur la prise en charge de l'hypertension artérielle résistante, décembre 2013".

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension artérielle

Rechercher une atteinte d'organe cible

Une atteinte infraclinique des organes cibles (cardiaque, vasculaire et rénale) est un déterminant majeur du pronostic cardiovasculaire global [21]. La prise en charge d'une insuffisance rénale chronique sévère ou protéinurie > 300 mg/24 heures relève de la prévention secondaire. L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) représente un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité cardio- et cérébrovasculaire ainsi que de décès toutes causes. La microalbuminurie et la protéinurie sont des facteurs de risque indépendant d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale et de morbi-mortalité cardiovasculaire. Cibles thérapeutiques, la régression de l'HVG et de la protéinurie sous traitement antihypertenseur sont associées à l'amélioration du pronostic cardiovasculaire [22, 23].

Ainsi, les examens suggérés pour la recherche d'une atteinte d'organe cible sont en première intention :

- créatininémie, microalbuminurie et protéinurie;
- électrocardiogramme de repos et échocardiographie;
- un bilan vasculaire complémentaire sera réalisé en fonction du contexte clinique.

Rechercher une HTA secondaire

La résistance au traitement confirmée, il est recommandé de rechercher une hypertension artérielle secondaire dont le bilan exhaustif devra être réalisé de préférence dans un centre de référence (**tableau IV**). L'hypertension artérielle secondaire est plus souvent sévère et de plus mauvais pronostic cardiovasculaire en raison de l'atteinte fréquente des organes cibles et des complications spécifiques à la cause, soulignant la nécessité de ne pas méconnaître ce diagnostic.

- Néphropathies : créatininémie, protéinurie, sédiment urinaire, échographie rénale.
- Atteinte rénovasculaire : échographie Doppler des artères rénales, angioscanner abdominal.
- Hyperaldostéronisme primaire : ionogramme sanguin et natriurèse des 24 heures, rapport aldostérone/rénine plasmatiques, aldostéronurie, scanner abdominal, créatininurie des 24 heures
- Phéochromocytome : méta- et normétanéphrines urinaires, scanner abdominal, scintigraphie au MIBG ou TEP scanner.
- Syndrome de Cushing : cortisol libre urinaire des 24 heures, test de freinage rapide.
- Syndrome d'apnée du sommeil : oxymétrie nocturne, polygraphie de ventilation, enregistrement polysomnographique.

TABEAU IV : Examens suggérés pour la recherche d'une hypertension artérielle secondaire en fonction du contexte clinique et de la disponibilité des techniques d'explorations.

Le syndrome d'apnée du sommeil est fréquemment associé à la résistance au traitement antihypertenseur, en particulier chez les patients obèses (fréquence de 60 à 80 %).

Établir la stratégie thérapeutique ultérieure

1. Stratégie thérapeutique médicamenteuse

Lorsque la trithérapie ne permet pas le contrôle tensionnel, une quadrithérapie antihypertensive avec renforcement du traitement diurétique est proposée, chez l'adulte de moins de 80 ans. La persistance d'une surcharge volumique apparaît être le mécanisme le plus souvent en cause (profil hormonal avec rénine basse). Il est recommandé d'associer la spironolactone à la dose de 12,5 à 25 mg/j en première intention en l'absence de contre-indication, avec surveillance de la kaliémie et de la créatinémie.

Les recommandations françaises précisent que le choix d'un bêtabloquant peut être préféré en fonction de la situation clinique. Cette dernière classe thérapeutique peut être associée à la polythérapie antihypertensive en cas de contre-indication, de non-réponse ou en présence d'effets indésirables à la

spironolactone. De manière empirique, selon la tolérance et l'efficacité des différentes classes médicamenteuses, un alphabloquant ou un antihypertenseur central peuvent également être associés.

2. Procédures invasives : discutées en tout dernier recours et dans un centre spécialisé en hypertension artérielle

Les essais évaluant la balance bénéfice/risque de nouvelles techniques interventionnelles agissant sur la régulation nerveuse de la pression artérielle, telle que la dénervation artérielle rénale, commencent à préciser l'effet de ces procédures invasives en termes de baisse tensionnelle effective chez les patients candidats hypertendus résistants. Pour la dénervation artérielle rénale, les données de sécurité et d'efficacité disponibles en fin d'année dernière ne concernaient qu'un faible nombre de patients dont les traitements antihypertenseurs étaient inhomogènes, avec des mesures de pression artérielle réalisées en cabinet médical sans confirmation systématique en mesure ambulatoire et sur une durée de suivi limitée.

En avril 2012, un consensus d'experts regroupant la Société Française d'Hypertension Artérielle, la Société Française de Cardiologie et la Société Française de Radiologie a proposé des

règles de bon usage de cette procédure [24] qui ne doit être réalisée que dans les mains d'opérateurs expérimentés, dans les centres experts d'hypertension artérielle et dans le cadre de protocoles de recherche clinique. Les critères de sélection positifs des patients susceptibles de répondre à la technique ne sont pas clairement définis, l'efficacité de la spironolactone ou le dépistage d'anomalies vasculaires rénales à l'angio-TDM étant les principales raisons de la non-indication de cette technique. L'innocuité et l'efficacité du geste, en particulier en termes de persistance de la réduction tensionnelle mais aussi de morbi-mortalité cardiovasculaire, cérébrovasculaire et rénale devaient être évaluées sur le long terme et confirmées par des études randomisées plus larges en comparaison à un traitement antihypertenseur optimal.

Les premières données de l'étude SYMPLICITY HTN-3 [25], premier essai randomisé en double aveugle, ne confirment pas les résultats prometteurs en termes de réduction tensionnelle des deux précédentes études ouvertes SYMPLICITY. La place de la dénervation artérielle rénale dans la prise en charge d'une résistance au traitement antihypertenseur n'est pas encore bien définie jusqu'à présent.

Conclusion

L'hypertension artérielle résistante est associée à un haut risque cardiovasculaire en raison du non-contrôle tensionnel et des caractéristiques cliniques du patient résistant au traitement. Le dépistage systématique d'une mauvaise observance, première cause d'hypertension résistante, est nécessaire en première intention. Des facteurs liés au mode de vie tels que des apports sodés ou une consommation éthylique excessifs, l'obésité, des interférences antagonistes (médicamenteuses ou toxiques), ou l'association à des comorbidités doivent

être recherchés afin d'adapter la prise en charge thérapeutique.

Il est recommandé de vérifier la prescription d'une trithérapie antihypertensive à dose optimale la plus logique en termes de synergie (inhibiteur calcique, diurétique thiazidique, IEC ou ARA2) et de contrôler la pression artérielle en ambulatoire. Lorsqu'une quadrithérapie est nécessaire, le renforcement du traitement diurétique par l'association de faibles doses de spironolactone est proposé.

Malgré des résultats prometteurs concernant la dénervation rénale, les premières données très récentes d'un essai clinique présentant la méthodologie la plus rigoureuse à ce jour ne semblent pas confirmer l'efficacité de cette technique en termes de persistance de la réduction tensionnelle. Son intérêt clinique dans la prise en charge d'une hypertension artérielle résistante étant en cours d'évaluation, l'indication de cette technique invasive devra être discutée au cas par cas et le geste réalisé exclusivement dans les centres experts d'hypertension artérielle.

Bibliographie

- BLACHER J, HALIMI JM, HANON O *et al.* Société française d'hypertension artérielle. Management of arterial hypertension in adults: 2013 guidelines of the French Society of Arterial Hypertension. *Presse Méd*, 2013;42:819-825.
- Recommandations de la Société Française d'Hypertension Artérielle sur la prise en charge de l'hypertension artérielle résistante, décembre 2013. <http://www.sfhta.eu/recommandations/les-recommandations-de-la-sfhta/>
- Relecture DH 17 /12/2013. Prise en charge de l'HTA résistante. Recommandation de la SFHTA <http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/07/Argumentaire-relecture-17-12.pdf>
- DAUGHERTY SL, POWERS JD, MAGID DJ *et al.* Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*, 2012;125:1635-1642.
- EGAN BM, ZHAO Y, AXON RN *et al.* Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation*, 2011;124:1046-1058.
- LLOYD-JONES DM, EVANS JC, LARSON MG *et al.* Treatment and control of hypertension in the community: a prospective analysis. *Hypertension*, 2002;40:640-646.
- GUPTA AK, ARSHAD S, POULTER NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*, 2010;55:399-407.
- LAW MR, MORRIS JK, WALD NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*, 2009;338:b1665.
- Haute Autorité de Santé. Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. Commission de la transparence. RASILEZ 20032013 AVIS CT12157 – Haute Autorité de Santé. Avis 20 mars 2013.
- JUNG O, GECHTER JL, WUNDER C *et al.* Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens*, 2013;31:766-774.
- OSTERBERG L, BLASCHKE T. Adherence to medication. *N Engl J Med*, 2005;353:487-497.
- GIRERD X, HANON O, ANAGNOSTOPOULOS K *et al.* Assessment of antihypertensive compliance using a self-administered questionnaire: development and use in a hypertension clinic. *Presse Méd*, 2001;30:1044-1048.
- NETER JE, STAM BE, KOK FJ *et al.* Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*, 2003;42:878-884.
- ELLIOT P, STAMLER J, NICHOLS R *et al.* Intersalt revisited: Further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. *BMJ*, 1996;312:1249-1253.
- CUTLER JA, FOLLMAN D, ALLENDER PS. Randomised trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr*, 1997;65:643s-651s.
- CAMPESE VITO M. Salt sensitivity in hypertension: Renal and cardiovascular implications. *Hypertension*, 1994;23:531-550.
- SACKS FM, SVETKEY LP, VOLLMER WM *et al.* For the DASH-Sodium Collaborative Research group. Effects on blood pressure of reduced sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med*, 2001;344:3-10.
- AGUILERA MT, DE LA SIERRA A, COCA A *et al.* Effect of alcohol abstinence on blood pressure: assessment by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*, 1999;33:653-657.
- DE JESUS-GONZALEZ N, ROBINSON E, MOSLEHI J *et al.* Management of Antiangiogenic

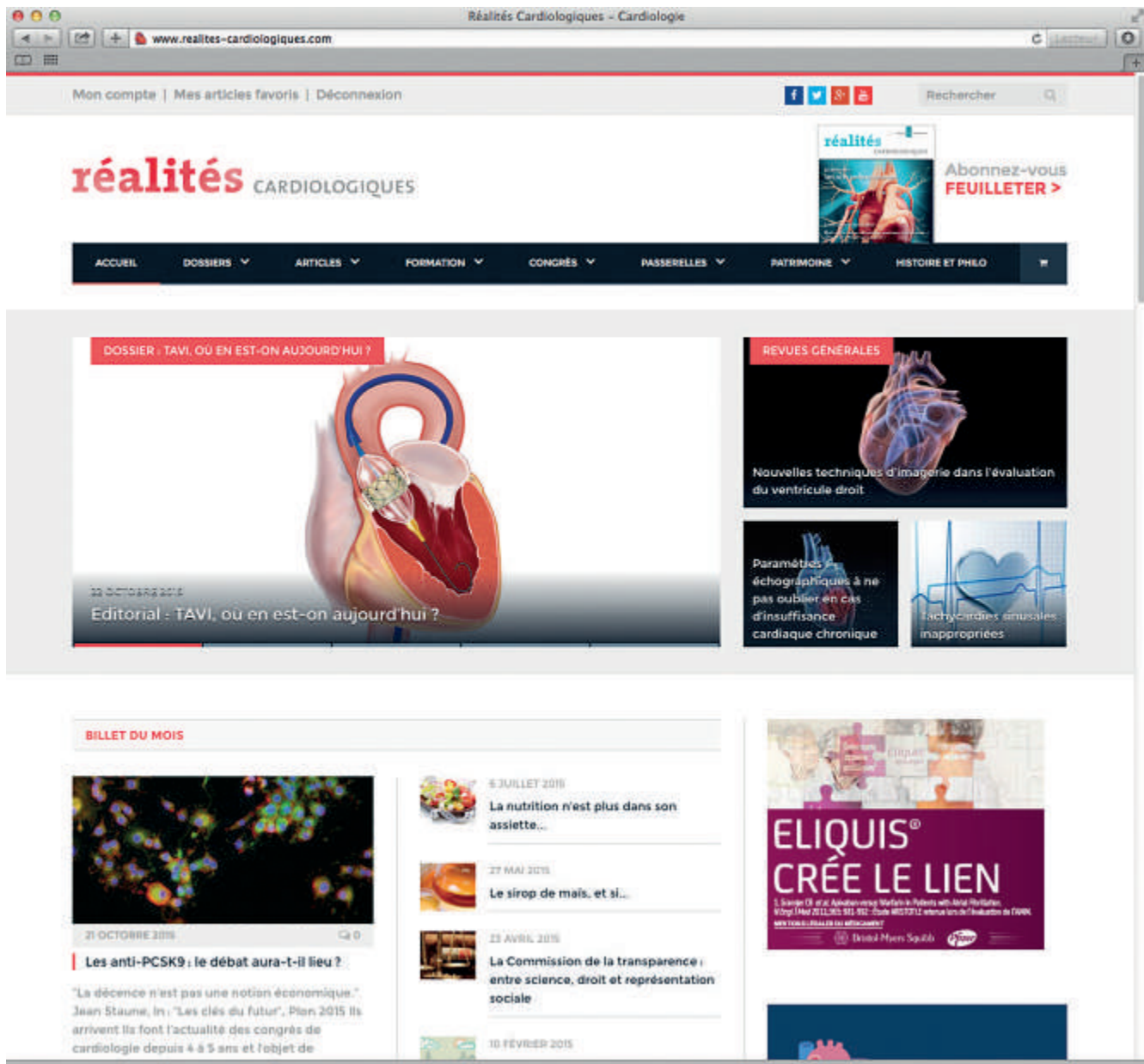
REVUES GÉNÉRALES

Hypertension artérielle

- Therapy-Induced Hypertension. *Hypertension*, 2012;60:607-615.
20. CALHOUN DA, JONES D, TEXTOR S *et al.* Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment – a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*, 2008;51:1403-1419.
 21. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2013;31:1281-1357.
 22. OKIN PM, DEVEREUX RB, JERN S *et al.* LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA*, 2004;292:2343-2349.
 23. IBSEN H, OLSEN MH, WACHTELL K *et al.* Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension*, 2005; 45:198-202.
 24. PATHAK A, GIRERD X, AZIZI M *et al.* Société française d'hypertension artérielle, Société française de cardiologie, Groupe athérome coronaire et interventionnel, Société française de radiologie. Consensus d'expert: dénervation rénale pour le traitement de l'hypertension artérielle. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, 2012;93:414-422.
 25. Hypertension: SYMPLICITY HTN-3 trial shows no significant effect of renal denervation on systolic blood pressure. *Nat Rev Nephrol*, 2014 Apr 15. doi: 10.1038/nrneph.2014.72. [Epub ahead of print]

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

www.realites-cardiologiques.com



+ riche + interactif + proche de vous

ELIQUIS® CRÉE LE LIEN

Eliquis®
apixaban

ÉVÉNEMENTS
THROMBO-
EMBOLIQUES¹

HÉMORRAGIES
MAJEURES¹

ELIQUIS® fait l'objet d'un plan de minimisation des risques relatifs aux hémorragies comprenant un Guide destiné aux professionnels de santé que nous recommandons de consulter avant prescription, ainsi qu'une Carte de surveillance destinée à être remise au patient.

Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA $\geq$ II).²

Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi pour les patients ayant une EP hémodynamiquement instable).² Non remboursable et non agréé aux collectivités dans cette indication à la date du 21/10/2014. Demande d'admission à l'étude.

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

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



Pour accéder aux mentions légales du médicaments, suivez ce lien <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> ou flashez ce code.

1. Granger CB et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992 : Etude ARISTOTLE retenue lors de l'évaluation de l'AMM.
2. Résumé des Caractéristiques du Produit ELIQUIS® (apixaban).



Bristol-Myers Squibb

