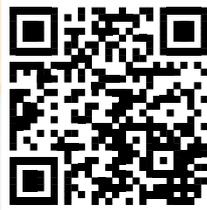


# réalités

→ Mensuel # 313 • Novembre 2015

## CARDIOLOGIQUES

L'ANNÉE  
CARDIOLOGIQUE



QUOI DE NEUF  
EN 2015 ?

EN FRANCE /

1<sup>er</sup>

**INVESTISSEUR PRIVÉ** en recherche et développement (R&D), avec 2,2 milliards investis en 2014, soit 45 % des investissements du Groupe en R&D

6 600

**COLLABORATEURS EN R&D** se mobilisent pour trouver les réponses aux besoins de santé de demain

8

**SITES DE RECHERCHE** travaillent en étroite collaboration avec leur écosystème local (Île-de-France, Rhône-Alpes, Strasbourg, Montpellier et Toulouse)

HOPE

HOPE = ESPOIR

## INNOVER AUJOURD'HUI POUR LA SANTÉ DE DEMAIN

Les besoins d'innovations en santé restent considérables, notamment dans le domaine des maladies chroniques et des maladies rares. Sanofi a donc fait évoluer sa recherche vers une approche collaborative avec les acteurs des sciences de la vie, en mettant l'accent sur les biotechnologies. Cette démarche, centrée sur des écosystèmes ouverts et propices à l'innovation, accélère la mise à disposition de traitements ciblés plus efficaces.

[www.sanofi.fr](http://www.sanofi.fr)



## Le “bon cholestérol” est-il si bon ?

**L**ors des sessions scientifiques de l'*American Heart Association* qui se sont tenues à Orlando (États-Unis) du 07 au 10 novembre 2015, une étude épidémiologique d'observation va probablement modifier profondément notre façon d'envisager l'utilité du HDL-cholestérol dans la prise en charge du risque cardiovasculaire. Cette étude suscite plusieurs réflexions.

### [ L'étude

Les auteurs canadiens de l'étude, présentée par Dennis Ko, ont voulu évaluer la relation entre le taux de HDL-cholestérol plasmatique et la mortalité cardiovasculaire, la mortalité par cancer et la mortalité par autres causes. Cette étude a donc comme premier intérêt original d'évaluer la relation entre le HDL et les diverses causes de mortalité non cardiovasculaire. Elle a surtout comme intérêt d'utiliser une base de données gigantesques, ce que les Anglo-Saxons dénomment *big data*, puisque ce sont les registres de la cohorte CANHEART, créée à partir de 17 bases de données en Ontario (Canada), qui ont été utilisés, permettant de disposer de données sur 631 762 patients âgés de 40 à 105 ans et sans antécédents de maladie cardiovasculaire ou de cancer. L'analyse de la relation étudiée a été ajustée sur les données démographiques, cliniques et lipidiques : âge, revenu, pression artérielle, diabète, non-HDL-cholestérol, triglycéridémie et comorbidités.

L'âge moyen des patients inclus était de 52 ans, 55 % étaient des femmes, le taux moyen de HDL était de 0,55 g/L, 17 944 patients avaient un HDL supérieur à 0,90 g/L et 12 542 un HDL inférieur ou égal à 0,30 g/L. Parmi les patients ayant des niveaux élevés de HDL-cholestérol, il y avait plus de femmes et l'âge était plus élevé. Parmi les patients ayant des niveaux bas de HDL-cholestérol, il y avait plus de patients à faible revenu, d'hypertendus, de diabétiques, de fumeurs et de patients ayant une bronchopathie chronique obstructive.

Le suivi moyen a été de 4,6 ans, et le taux moyen de mortalité chez les femmes a été de 6,6 pour 1 000 personnes-années (8 613 décès colligés) et chez les hommes de 8,1 pour 1 000 personnes-années (9 339 décès colligés).

**Chez les femmes**, en prenant comme valeur de référence un HDL-cholestérol compris entre 0,51 et 0,60 g/L, il est observé une augmentation significative de la mortalité pour les trois causes étudiées lorsque les valeurs de HDL-cholestérol sont plus basses, et pas de diminution de la mortalité, notamment cardiovasculaire, pour les valeurs plus élevées, à l'exception d'une augmentation significative de la mortalité par autres causes que les cancers et les décès cardiovasculaires au-delà de 0,90 g/L, la relation prenant la forme d'une courbe en J (*fig. 1*).



→ F. DIÉVERT  
Clinique Villette, DUNKERQUE.

# BILLET DU MOIS

**Chez les hommes**, en prenant comme valeur de référence un HDL-cholestérol compris entre 0,41 et 0,50 g/L, il est observé une augmentation significative de la mortalité pour les trois causes étudiées lorsque les valeurs de HDL-cholestérol sont plus basses et pas de diminution de la mortalité, notamment cardiovasculaire, pour des valeurs plus

élevées, à l'exception d'une augmentation significative de la mortalité par autres causes que les cancers et les décès cardiovasculaires au-delà de 0,70 g/L, la relation prenant la forme d'une courbe en U (**fig. 2**). Ces résultats n'ont pas été différents lorsque l'analyse a été ajustée sur les niveaux de LDL-cholestérol et sur l'utilisation ou non d'une statine.

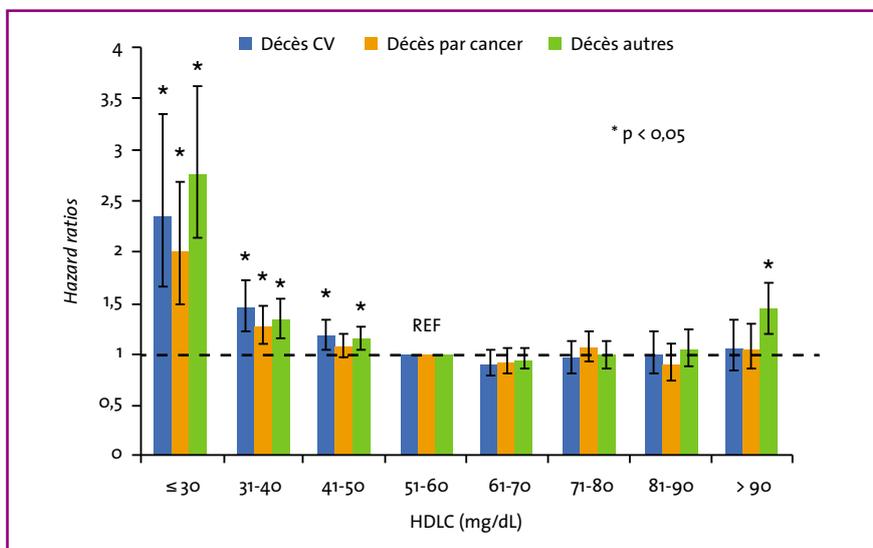
Une analyse plus détaillée d'une sous-cohorte de 5 108 patients a montré que les valeurs les plus élevées étaient associées à un poids plus faible (IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>), une activité physique modérée (au moins 30 mn de marche par jour), une consommation plus élevée de fruits et légumes (au moins 5 parts par jour) et une consommation élevée d'alcool (au moins 5 verres occasionnellement, au moins une fois par mois, pendant l'année précédant l'étude). Cette étude montre donc que :

- les niveaux de HDL-cholestérol plasmatique sont corrélés à de multiples facteurs, notamment socio-économiques, de style de vie et de comorbidités ;
- il y a une relation en forme de courbe en J ou en U entre les valeurs plasmatiques de cholestérol et le risque de décès, notamment par autres causes que cardiovasculaires ou par cancer ;
- des valeurs basses de HDL-cholestérol sont associées à une augmentation du risque de décès par cancer.

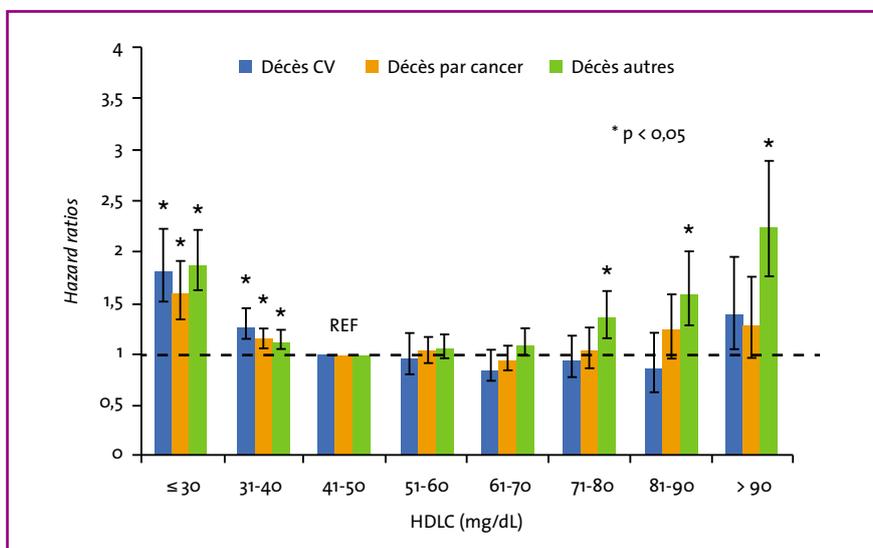
**Ces données suggèrent donc qu'il n'y aurait pas de relation causale entre les taux plasmatiques de HDL-cholestérol et la mortalité cardiaque ou non cardiaque.** En ce sens, les résultats de cette étude vont à l'encontre de nombreuses autres études qui avaient servi à fonder une part de l'épidémiologie en matière de paramètres lipidiques.

## Première réflexion : prudence

Cette étude n'a pas encore fait l'objet d'une publication permettant d'en analyser les limites potentielles qui pourraient en diminuer éventuellement la valeur. Comme elle est discordante avec les résultats des études épidémiologiques antérieures, il serait utile de pouvoir l'analyser en détail, afin de juger si ces différences sont induites par les méthodes différentes des études disponibles. Les seules informations obtenues lors de l'AHA ont été celles indiquant que les causes de décès retenues ont été



**FIG. 1 :** Relation entre taux plasmatique de HDL-cholestérol et taux des décès CV, par cancer ou autre (en hazard ratio ajusté) chez les femmes.



**FIG. 2 :** Relation entre taux plasmatique de HDL-cholestérol et taux des décès CV, par cancer ou autre (en hazard ratio ajusté) chez les hommes.

celles relevées sur les certificats de décès et que seules les valeurs plasmatiques du HDL ont été prises en compte, sans connaissance de la taille des particules, de leurs sous-classes et/ou fonction. Cependant, en première analyse des données disponibles, il n'apparaît pas y avoir de raison majeure pour que les résultats d'une telle étude soient globalement faux.

### Deuxième réflexion : sur le fonctionnement de la pratique scientifique

Cette étude, dont les conclusions paraissent importantes par les remises en cause qu'elle laisse envisager, est originale par la méthode utilisée, notamment l'exploitation des bases de données importantes. Elle aurait donc pu figurer dans les sessions principales des grandes études. Cependant, elle a figuré dans une session annexe, alors que des études de moindre importance en termes de conséquences pratiques ont figuré parmi les études présentées dans les sessions majeures de ce congrès. Il en a été ainsi, par exemple, d'une étude de recherche de dose sur des critères intermédiaires de molécules non commercialisées dans l'insuffisance cardiaque ou d'une étude d'évaluation des effets biologiques d'un potentiel nouvel hypocholestérolémiant, toutes études qui ont fait l'objet de rapports dans les principaux comptes rendus de ce congrès.

Pourquoi l'étude sur le HDL n'a-t-elle pas été mise en avant dans une session majeure ? Parce qu'elle est dérangeante ? Parce que l'effet de mode actuel est qu'après le succès d'un nouveau traitement dans l'insuffisance cardiaque, il est devenu tentant de mettre plus en avant les traitements de l'insuffisance cardiaque dans une session qui a été entièrement consacrée à cette maladie et dans laquelle les études présentées n'ont pas contribué à des avancées pratiques ?

### Troisième réflexion : pourquoi des données divergentes ?

Pourquoi une étude nouvelle semble invalider des données anciennes ayant conduit à des pratiques médicales spécifiques et au développement de nouvelles molécules pouvant augmenter le HDL-cholestérol ? Et d'abord, quels sont les fondements de l'hypothèse HDL qui a conduit à écrire, dans une conférence de consensus de 2004, que *“augmenter le HDL doit être une priorité chez les patients ayant une maladie coronaire et des anomalies lipidiques comportant un HDL bas”* ?

L'hypothèse HDL est en réalité relativement récente. C'est dans les années 1960 que le HDL est décrit pour la première fois, après avoir été isolé par centrifugation. Dès lors, son intérêt est évalué dans la cohorte initiale de l'étude de Framingham, qui montre, en 1977 et plus spécifiquement en 1988, une corrélation inverse entre les taux de HDL-cholestérol plasmatique et le risque d'infarctus du myocarde. Ces données ont généré le concept que le HDL pouvait être un “bon cholestérol” et avoir des effets protecteurs contre le risque d'infarctus du myocarde : c'est l'hypothèse HDL. Celle-ci a été renforcée par des travaux de recherche fondamentale, en faveur d'un transport inverse du cholestérol depuis les artères permettant même une inhibition de l'athérome. Ces données ont donc conduit à envisager que les traitements pouvant augmenter le HDL seraient bénéfiques. Mais depuis, l'hypothèse HDL est nettement controversée et l'étude rapportée à l'AHA contribue à augmenter la controverse.

Pourquoi cette étude conforte-t-elle la vacuité potentielle de l'hypothèse HDL ? Et en quoi diverge-t-elle des études précédentes ?

Au premier abord, l'étude présentée à l'AHA a un atout important : sa puis-

sance. Elle a colligé plus de trois fois plus de décès (n = 17 952) qu'il n'y a eu de patients enrôlés dans l'étude de Framingham (n = 5 209), et les constatations sont quasi les mêmes concernant le nombre de patients avec un HDL bas ou avec un HDL élevé. Rappelons qu'initialement, à partir de la cohorte de Framingham, il avait été évalué que le risque cardiovasculaire débutait à partir d'une valeur de 2 g/L de cholestérol total et qu'il avait fallu l'étude MRFIT ayant inclus 356 222 hommes pour démontrer que le risque cardiovasculaire augmentait même pour des valeurs plus basses de cholestérolémie totale.

La plus puissante étude corrélant les valeurs de HDL et le risque coronarien est celle parue en 2009, à partir de plusieurs études épidémiologiques ayant servi à bâtir la grille de risque SCORE. Cette méta-analyse d'études très diverses, conduites à des époques différentes, avait colligé les données de 104 961 patients et n'avait évalué que le risque d'infarctus du myocarde et la mortalité cardiovasculaire. Ses auteurs avaient conclu qu'il y avait bien une relation inverse entre le taux de HDL et le risque coronarien. Mais, en analysant les résultats en détail, il peut être constaté que la relation entre HDL et événements cardiovasculaires est effectivement inverse, mais uniquement pour des valeurs de HDL basses. Par ailleurs, dans le quintile de HDL le plus élevé, les nombres d'événements sont relativement faibles (69 chez les femmes et 237 chez les hommes). Enfin, cette étude n'a pris en compte que les événements cardiovasculaires.

Au-delà de la puissance, ce qui fait la force de l'étude présentée à l'AHA est d'avoir pris en compte la mortalité, pas uniquement cardiovasculaire, mais également par cancer et par autres causes. Et là apparaissent trois “surprises” :

>>> S'il y a une corrélation inverse entre le HDL et la mortalité cardiovasculaire,

## BILLET DU MOIS

celle-ci ne s'exprime que pour les valeurs basses du HDL et n'existe plus après des valeurs de 0,60 g/L chez les femmes et de 0,50 g/L chez les hommes : dès lors, il devient difficile d'affirmer qu'une valeur très élevée de HDL-cholestérol est associée à un excellent pronostic cardiovasculaire.

>>> S'il y a une corrélation inverse entre le HDL et la mortalité cardiovasculaire, cette corrélation est aussi constatée avec le risque de décès par cancer. Dès lors, le HDL est-il un facteur impliqué dans la physiopathologie de la maladie athéroscléreuse ou est-il le marqueur d'un terrain et/ou d'un mode de vie qui prédispose au cancer et à la maladie coronaire ?

>>> Il y a une corrélation entre les valeurs de HDL et le risque de décès par autres causes que la maladie coronaire ou le cancer. Plus le HDL est bas, plus ce risque est élevé ; plus le HDL est élevé, plus ce risque augmente à nouveau. Dès lors, peut-on n'envisager le HDL qu'à la seule lumière de sa corrélation avec la maladie coronaire ou doit-on envisager que, si une élévation pharmacologique du HDL peut diminuer le risque coronarien, elle peut aussi augmenter le risque de décès d'autres causes et ne serait finalement pas bénéfique ?

Ces données rejoignent finalement celles acquises dans les essais cliniques ayant évalué des molécules permettant d'augmenter le HDL. Il n'a été mis en évidence aucune diminution du risque coronarien ni de décès coronarien dans l'ensemble des essais thérapeutiques dans lesquels une molécule a permis d'élever le HDL-cholestérol, et il a parfois été mis en évidence des effets adverses qui ont initialement été attribués aux molécules évaluées. Il en a été ainsi dans l'étude ILLUMINATE, où le torcétrapib qui augmente le HDL de 72 % a aussi augmenté la mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire, et dans l'étude HPS 2, où la niacine qui augmente le HDL de 14 % a aussi augmenté les complications associées au diabète, les événements diges-

tifs, les infections, les hémorragies... Alors, effet molécule ou effet HDL ?

Enfin, les données de l'étude présentée à l'AHA sont en concordance avec plusieurs publications récentes, notamment celles qui indiquent que les taux plasmatiques de HDL sont de mauvais indicateurs du risque cardiovasculaire et que c'est la fonctionnalité du HDL qu'il faudrait prendre en compte (encore faudrait-il pouvoir l'analyser en pratique clinique quotidienne). Ces études récentes ont ainsi permis de conclure que :

- les taux plasmatiques de HDL sont le reflet de la production, des modifications et du catabolisme des particules de HDL. De ce fait, ils ne doivent pas être considérés comme une mesure des flux inverses de cholestérol ;

- certains mécanismes génétiques, augmentant les taux plasmatiques de HDL-cholestérol, ne sont pas associés à une réduction du risque d'infarctus du myocarde, comme en a témoigné une étude cas-contrôle faite en randomisation mendélienne. De ce fait, il n'est pas possible de conclure que tout traitement qui augmentera le HDL-cholestérol sera corrélé à une diminution du risque coronaire.

Avec l'étude présentée à l'AHA, la notion qu'un taux plasmatique élevé de HDL-cholestérol ne constitue pas un facteur protecteur vis-à-vis du risque coronaire est renforcée. Plus encore, il est indiqué qu'une telle valeur peut même être significativement corrélée à une augmentation de la mortalité non cardiovasculaire et non cancéreuse. Il est donc temps d'avoir un nouveau regard sur le HDL-cholestérol.

### Quatrième réflexion : sur les conséquences possibles

>>> Une première conséquence pratique des données récentes sur le HDL est que des taux très bas de HDL sont corrélés à la fois au risque coronaire et au risque de décès par cancer. La valeur du HDL

est donc un marqueur de mauvais pronostic sans que l'on puisse déterminer si le HDL, en tant que tel, reflète un terrain génétique et/ou un mode de vie particulier qui expose au risque coronaire et au risque de cancer, ou si le HDL est un réel cofacteur de ces risques. Il en résulte que, même en présence d'un HDL bas, il ne peut être accepté et acceptable de déduire qu'il est bénéfique d'augmenter le HDL par un moyen thérapeutique quelconque. Il faudra démontrer spécifiquement le bénéfice d'une telle attitude.

>>> Une deuxième conséquence est la valeur à accorder à des taux plasmatiques élevés de HDL-cholestérol et de l'utilité qu'il y aurait à proposer un traitement qui pourrait augmenter le HDL chez des patients qui ont déjà des taux plasmatiques dans les valeurs moyennes et/ou élevées. Cette attitude comporte-t-elle un risque ?

Il en résulte encore une fois des constatations et conclusions simples :

- s'agissant des études épidémiologiques, la mise en évidence d'une corrélation entre deux paramètres ne signifie pas qu'il y a causalité : une corrélation n'indique pas qu'un paramètre doit de ce fait être une cible thérapeutique ;

- lorsqu'une étude épidémiologique manque de puissance et/ou n'analyse qu'un aspect d'un problème, elle peut aboutir à des inférences erronées : en l'occurrence, dans le cas du HDL, à indiquer que plus le HDL est élevé, meilleur sera le pronostic cardiovasculaire – cela n'est maintenant vrai qu'en-deçà de certaines valeurs et pas au-delà –, et à indiquer que plus le HDL est élevé, meilleur devrait être le pronostic, alors qu'il est maintenant mis en évidence une corrélation entre HDL très élevé et mortalité non cardiovasculaire et non cancéreuse.

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

### COMITÉ D'HONNEUR

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

### COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont, Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos, Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc, Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert, Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen, Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert, Pr J. de Leiris, Pr M. de Lorigeril, Pr H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier, Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert, Pr X. 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. Foulit, 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. Paziand, Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

### RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

### CONSEILLER SCIENTIFIQUE

### DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr F. Diévert

### DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

### RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

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

### SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

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<sup>e</sup> trimestre 2015



Novembre 2015 #313

## ⇒ L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE QUOI DE NEUF EN 2015?

### ⇒ BILLET DU MOIS

- 3** Le "bon cholestérol" est-il si bon?  
F. Diévert

### ⇒ L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

- 9** Quoi de neuf en hypertension?  
X. Girerd
- 15** Quoi de neuf dans les syndromes  
coronaires aigus?  
O. Barthélémy
- 25** Quoi de neuf en rythmologie  
et stimulation?  
F. Extramiana
- 35** Quoi de neuf en insuffisance  
cardiaque?  
M. Galinier
- 38** Quoi de neuf dans l'angor stable?  
H. Douard

- 45** Quoi de neuf en valvulopathies?  
H. Eltchaninoff, A. Bizios,  
E. Durand, A. Cribier

- 49** Quoi de neuf en échographie  
cardiaque?  
C. Meuleman

- 54** Quoi de neuf en imagerie par IRM et  
scanner?  
J. Garot

Un bulletin d'abonnement est en page 59.

Image de couverture:  
© LTDDean/shutterstock.com

# 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 hygiénodietétiques est recommandée.



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



# Quoi de neuf en hypertension ?



## → X. GIRERD

Unité de Prévention cardiovasculaire, Pôle Cœur-Métabolisme, Groupe Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière, PARIS.

### Prévention par les antihypertenseurs : les preuves de la méta-analyse du Pr Zanchetti

La recherche pharmacologique dans le domaine du traitement de l'HTA est au point mort depuis quelques années et aucune classe pharmacologique nouvelle n'est annoncée à moyen terme. Faute de nouvelles grandes études de morbi-mortalité évaluant de nouvelles classes d'antihypertenseurs, des méta-analyses sont effectuées, incluant les essais réalisés au cours des deux dernières décennies et ayant testé les cinq classes pharmacologiques majeures. Le Pr Alberto Zanchetti, expert incontesté des essais de l'HTA depuis 30 ans, a publié en 2015 cinq méta-analyses ayant pour but de répondre à des questions de pratique quotidienne :

- Quelles complications sont prévenues par la baisse de la PA chez l'hypertendu [1] ?
- Quel objectif de PA chez l'hypertendu traité [2] ?
- Les bénéfices de la baisse de PA sont-ils dépendants du risque cardiovasculaire [3] ?
- La prévention des complications est elle différente selon la classe pharmacologique [4, 5] ?

Les réponses à ces questions sont :

>>> Pour une baisse de 10/5 mmHg de PAS/PAD, il existe une prévention de l'insuffisance cardiaque de 46 %, de l'AVC de 37 %, de la cardiopathie ischémique de 22 %, de la mortalité car-

diovasculaire de 20 % et de la mortalité totale de 12 %.

>>> Une prévention des complications par les antihypertenseurs est observée dès le grade 1 de l'HTA (>140/90 mmHg). L'objectif de 130/80 mmHg sous traitement antihypertenseur apporte un bénéfice limité à une faible prévention supplémentaire du risque d'AVC, par comparaison à l'objectif de 140/90 mmHg.

>>> La prévention des complications est plus importante chez les hypertendus ayant un risque cardiovasculaire élevé. Cependant, la baisse de la PA étant plus difficile à obtenir, le rapport coût/bénéfice du traitement est plus élevé chez eux que chez les hypertendus ayant un risque cardiovasculaire faible ou modéré, chez lesquels la baisse de la PA est plus facile à obtenir.

>>> Par comparaison au placebo, la prévention des AVC est démontrée avec les diurétiques, les bêtabloquants, les antagonistes calciques, les IEC et les ARA2.

>>> Une prévention spécifique de l'insuffisance cardiaque est observée avec les diurétiques et les bloqueurs du SRA.

>>> Une prévention spécifique des AVC est observée avec les diurétiques et les antagonistes calciques.

>>> Une prévention spécifique des cardiopathies ischémiques est observée avec les IEC.

>>> Une prévention spécifique de la mortalité totale est observée avec les antagonistes calciques.

Les méta-analyses réalisées par le Pr Alberto Zanchetti ont inclus les grandes études de morbi-mortalité utilisant des antihypertenseurs, avec l'objectif de provoquer une baisse de la pression artérielle afin d'évaluer la prévention des complications cardiovasculaires. Un enseignement important et nouveau concerne la prévention de l'insuffisance cardiaque (de – 46 %) apportée par une baisse de 10/5 mmHg de la PAS/PAD, ce qui conduit à calculer que 1 cas d'insuffisance cardiaque est prévenu lorsque 63 patients hypertendus sont traités pendant 5 années. S'il était bien connu que le traitement de l'HTA réduit les AVC (bénéfice relatif de – 37 % et 59 patients à traiter pendant 5 ans pour éviter 1 AVC), cette méta-analyse indique que le nombre de patients à traiter pour éviter 1 cas d'insuffisance cardiaque est proche de celui pour éviter 1 AVC.

La deuxième contribution majeure de ce travail est d'avoir comparé les effets de prévention des classes d'antihyper-

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Complication	Antihypertenseur
Insuffisance cardiaque	Diurétique Bloqueur du SRA
AVC	Diurétique Antagoniste calcique
Cardiopathie ischémique	IEC
Mortalité totale	Antagoniste calcique

**TABEAU 1 :** Prévention spécifique des complications de l'HTA selon la famille d'antihypertenseur. *J Hypertension*, 2015;33:1312-1341.

tenseurs les unes par rapport aux autres. Ainsi, il est maintenant démontré que les antihypertenseurs ne sont pas “tous les mêmes” en ce qui concerne leur action pour prévenir les complications cardiovasculaires. L'existence d'un pouvoir de protection au-delà de la baisse de la pression artérielle (“*beyond blood pressure reduction*”) est aujourd'hui confirmée, mais il est aussi montré qu'une protection spécifique d'organe est observée selon la classe pharmacologique. La méta-analyse de Zanchetti fera sans doute date dans l'histoire de l'HTA, car elle permet de fixer, sans doute pour une très longue période, les connaissances concernant les risques liés à l'HTA et les moyens de les prévenir par les médicaments antihypertenseurs (**tableau 1**).

### Quel diurétique utiliser chez l'hypertendu non contrôlé ? Les études PATHWAY donnent la réponse

Après plus de 50 ans d'utilisation dans le traitement de l'HTA, les diurétiques sont toujours présents sur les ordonnances des patients et l'étude FLAHS 2012 indique qu'un diurétique thiazidique ou que la spironolactone sont inscrits sur respectivement 35 % et 6 % des ordonnances des hypertendus traités en France métropolitaine [6]. Depuis 2011, les recommandations applicables en Grande-Bretagne proposent de débiter le traitement d'une HTA par un ARA2, un IEC, ou un antagoniste calcique, la place du diurétique thiazidique étant

réservée au stade de l'association (bi- ou trithérapie), et celle de la spironolactone au stade de la quadrithérapie.

Pour justifier ces stratégies, la *British Heart Foundation* a réalisé un programme d'essais thérapeutiques appelé PATHWAY (*Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based therapy*). Son objectif était de comparer l'efficacité sur la baisse de la pression artérielle de l'usage des diurétiques à différentes étapes de la prise en charge de l'HTA. L'étude PATHWAY 2 [7] a comparé, chez des hypertendus non contrôlés par une trithérapie comportant bloqueur du SRA – antagoniste calcique – diurétique thiazidique, la baisse de la PA après l'ajout soit d'un antagoniste de l'aldostérone (spironolactone 25 mg), soit d'un bêtabloquant (bisoprolol 5 mg), soit d'un alphabloquant (doxazosine 4 mg), soit d'un placebo. Le dosage de chaque traitement était doublé pour tous les sujets après 6 semaines et chaque patient recevait, de façon consécutive mais dans un ordre aléatoire, les trois traitements. La PA était mesurée en utilisant un tensiomètre électronique avec brassard au bras (WatchBP, Microlife) à la consultation (moyenne de 2 mesures) et en automesure à domicile (moyenne de 18 mesures sur 3 jours).

Évaluée en consultation, la baisse de la PAS a été de –12,8 mmHg avec l'antagoniste de l'aldostérone, de – 8,7 mmHg avec le bêtabloquant, de – 8,3 mmHg avec l'alphabloquant et de – 4,1 mmHg avec le placebo. Évaluée en automesure,

la baisse de la PAS est de – 14,4 mmHg avec l'antagoniste de l'aldostérone, de – 9,1 mmHg avec le bêtabloquant, de – 8,4 mmHg avec l'alphabloquant et de – 4,2 mmHg avec le placebo. Le doublement de la dose n'apporte pas de bénéfice pour l'alphabloquant, est marginal pour le bêtabloquant (– 1,5) et un peu plus important pour l'antagoniste de l'aldostérone (– 3,8 pour la PAS en automesure). Le contrôle de la PAS en automesure (PAS < 135 mmHg) est observé dans 57,8 % des cas avec l'antagoniste de l'aldostérone, 43,6 % avec le bêtabloquant, 41,7 % avec l'alphabloquant et 24,4 % avec le placebo. Ainsi, l'étude PATHWAY 2 confirme, avec une étude ayant une brillante méthodologie, que lorsque l'HTA n'est pas contrôlée par une trithérapie comportant bloqueur du SRA – antagoniste calcique – diurétique thiazidique, l'ajout d'un antagoniste de l'aldostérone (spironolactone 25 mg) permet le contrôle tensionnel dans 60 % des cas. Ce résultat confirme la recommandation faite en 2014 par le consensus d'experts de la SFHTA pour la prise en charge de l'hypertension résistante [8].

L'étude PATHWAY 3 [9] a inclus des hypertendus ayant un syndrome métabolique traités par au moins un AA2/IEC mais non contrôlés. À l'inclusion, les patients étaient traités par 1,5 médicament antihypertenseur avec, en plus d'un AA2/IEC, soit un antagoniste calcique (42 %), soit un bêtabloquant (16 %). Il a été évalué, après randomisation et en double aveugle, trois moyens de renforcer la baisse de la PA avec l'ajout soit d'un diurétique épargneur de potassium (amiloride 10 mg), soit d'un diurétique thiazidique (HCTZ 25 mg), soit de leur association (amiloride 5 mg + HCTZ 12,5 mg). Le dosage de chaque traitement était doublé pour tous les sujets après 12 semaines et son efficacité évaluée à la 24<sup>e</sup> semaine. La PA était mesurée en utilisant un tensiomètre électronique avec brassard au bras (WatchBP, Microlife) à la consultation (moyenne de 2 mesures)

# TARKA® LP

Vérapamil + Trandolapril



L'expérience synergique  
monte en puissance

180 mg/2 mg

■ TARKA® LP 180 mg/2 mg est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle après échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

## 2 NOUVEAUX DOSAGES pour vos patients hypertendus

NOUVEAU



240 mg/2 mg

■ TARKA® LP 240 mg/2 mg est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par 240 mg de vérapamil en monothérapie, et chez les patients dont la pression artérielle est normalisée par les deux composants pris en association libre, à ces doses.

NOUVEAU



240 mg/4 mg

■ TARKA® LP 240 mg/4 mg est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle chez les patients dont la pression artérielle est normalisée par les deux composants pris en association libre, à ces doses.

Les mesures hygiéno-diététiques sont indispensables chez tous les patients hypertendus, quel que soit le niveau tensionnel.

Pour une information complète sur le produit, veuillez consulter la base de données publique des médicaments :  
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

et en automesure à domicile (moyenne de 18 mesures sur 3 jours).

En consultation à la 24<sup>e</sup> semaine, la baisse de la PAS a été de -16,8 mmHg (amiloride), de -16,5 mmHg (HCTZ) et de -20,4 mmHg (amiloride + HCTZ). En automesure, la baisse de la PAS a été de -12,9 mmHg (amiloride), de -12,2 mmHg (HCTZ) et de -15,6 mmHg (amiloride + HCTZ) et 75 % de l'effet hypotenseur maximal a été observé dès la 12<sup>e</sup> semaine. À la 24<sup>e</sup> semaine, le contrôle de la PAS en automesure (PAS < 135 mmHg) est observé chez 61,2 % des patients ayant reçu l'ajout d'amiloride + HCTZ, chez 51,3 % de ceux ayant eu l'ajout d'amiloride et chez 48,4 % ayant eu l'ajout de HCTZ (**tableau II**). Les conséquences métaboliques de l'addition de ces diurétiques au traitement par AA2/IEC ont été particulièrement étudiées. La glycémie postprandiale à 2 h est significativement plus élevée après HCTZ par comparaison aux deux autres traitements, mais les valeurs de HbA1c ne sont pas différentes. Une augmentation de l'uricémie est notée sous HCTZ et HCTZ + amiloride, mais pas sous amiloride. Le potassium augmente sous amiloride, diminue sous HCTZ et est stable sous amiloride + HCTZ.

Ainsi, l'étude PATHWAY 2 donne des indications thérapeutiques sur le choix du diurétique chez l'hypertendu ayant un syndrome métabolique non contrôlé par un AA2 ou un IEC. Le diurétique qui présente le rapport efficacité/tolérance biologique le moins bon est l'HCTZ à la dose de 25 à 50 mg. C'est l'amiloride à la dose de 10 à 20 mg ou la combinaison amiloride (5-10 mg) + HCTZ (12,5-25 mg) qui ont l'efficacité/tolérance la meilleure. Pour un médecin ayant à sa disposition les médicaments disponibles et remboursés par la Sécurité sociale en France, l'application de cette stratégie n'est pas très aisée car l'amiloride est uniquement commercialisé à un dosage de 5 mg par comprimé, l'HCTZ est commercialisé au dosage de 25 mg

Situation clinique observée	HTA non contrôlée par un AA2 ou un IEC			HTA non contrôlée par un AA2 ou IEC + antagoniste calcique + diurétique thiazidique
	Amiloride 10-20 mg	HCTZ 25-50 mg	Amiloride 5-10 + HCTZ 12,5-25 mg	
HTA contrôlée (PAS < 135 en automesure)	51,3 %	48,4 %	61,2 %	57,8 %

**TABLEAU II :** Usage des diurétiques dans l'HTA selon les résultats des études PATHWAY.

par comprimé et l'association disponible comporte amiloride 5 mg + HCTZ 50 mg. Il serait utile que l'amiloride soit disponible en France au dosage de 10 mg par comprimé, comme c'est le cas en Grande-Bretagne.

### L'étude SPRINT démontre qu'augmenter le nombre des traitements antihypertenseurs chez les hypertendus de plus de 50 ans est bénéfique

C'est pour répondre à la question de l'objectif tensionnel à fixer chez un hypertendu non diabétique, mais avec un risque cardiovasculaire élevé, que le *National Institute of Health* (NIH) a conçu et réalisé aux États-Unis l'étude SPRINT. Le NIH avait déjà réalisé des études chez les hypertendus avec un diabète – l'étude ACCORD publiée en 2010 – et chez les hypertendus ayant fait un AVC ischémique par lacune cérébrale – l'étude SPS3 publiée en 2013. Ces deux études n'avaient pas montré de bénéfice supplémentaire à fixer l'objectif de la PAS à 120 mmHg par rapport à un objectif à 140 mmHg.

L'étude SPRINT a inclus des hypertendus âgés de plus de 50 ans (avec 25 % des sujets ayant plus de 75 ans) et a comparé les effets sur la prévention des complications cardiovasculaires du trai-

tement antihypertenseur, avec l'objectif d'une PAS à moins de 120 mmHg ou à moins de 140 mmHg. L'étude SPRINT a été interrompue après 3,2 ans de suivi du fait d'une supériorité en termes de mortalité cardiovasculaire dans le groupe ayant l'objectif à moins de 120 mmHg.

Les résultats publiés de façon très rapide par le comité des événements [9], seulement 8 semaines après l'arrêt de l'étude, ont montré que les patients inclus étaient des hypertendus traités ayant en moyenne 1,9 médicament antihypertenseur et une PAS/PAD à l'inclusion de 139,7/78,8 mmHg. Pour atteindre l'objectif de l'étude dans le groupe "traitement intensif", les investigateurs ont augmenté leur prescription d'un médicament (moyenne à 2,8 médicaments à la fin de l'étude). Il est noté que, dans le groupe "traitement intensif", les mono/bi/tri/quadrithérapies sont respectivement de 10,5 %, 30,5 %, 31,8 % et 24,3 % alors que, dans le groupe "traitement standard", la répartition est respectivement de 31,1 %, 33,3 %, 17,2 % et 6,9 %.

Le résultat principal est une diminution de l'ensemble des complications cardiovasculaires de 25 % et de la mortalité totale de 27 %. La principale complication prévenue est la survenue d'une insuffisance cardiaque, alors que la prévention des AVC n'atteint pas le seuil de la significativité par manque de puissance du fait de la faible incidence

des AVC lorsque la PAS est inférieure à 140 mmHg. Ce bénéfice est persistant chez les patients âgés de plus de 75 ans, chez les patients en prévention primaire ou secondaire, chez ceux dont la fonction rénale est altérée de façon légère à modérée, et chez ceux dont la PAS est initialement à moins de 132 mmHg.

Une expression du résultat de l'étude SPRINT est d'indiquer que l'ajout d'un médicament antihypertenseur chez des hypertendus déjà traités va permettre d'éviter un événement sur une période de 3,2 ans tous les 61 patients. Un décès sera évité tous les 90 patients traités. Sachant qu'un médecin généraliste assure le suivi d'environ 300 hypertendus par an, le bénéfice démontré par l'étude SPRINT, si la stratégie préconisée était appliquée, serait perceptible dans chaque patientèle.

En parallèle du bénéfice observé sur la prévention des complications, il est noté une augmentation des effets indésirables liés aux traitements (hypotension, insuffisance rénale, hypokaliémie, hyponatrémie). Il n'y a toutefois que moins de 5 % des patients qui ont eu un réel problème de tolérance rénale associé à cette augmentation du traitement. Une des raisons de la bonne tolérance des traitements antihypertenseurs dans SPRINT est secondaire à la sélection des hypertendus les moins graves et les moins fragiles pour satisfaire les critères d'inclusion de l'étude (les patients institutionnalisés, notamment, n'ont pas été inclus dans l'étude).

Les conséquences pratiques de l'étude SPRINT sont encore incertaines. Aux États-Unis, elle sera la justification d'une mise à jour des recommandations du JNC, qui fixeront sans doute un objectif

d'une PAS < 140 mmHg chez les hypertendus âgés de plus de 60 ans, comme c'est déjà le cas en Europe. En France, la recommandation de 2013 de la SFHTA avait proposé que l'objectif, chez tous les hypertendus, soit une PAS entre 130 et 139 mmHg. L'étude SPRINT vient donc conforter cet avis.

S'il est difficile et excessif de proposer et d'atteindre, chez tous les hypertendus traités, l'objectif d'une PAS à 120 mmHg, un message simplifié et sans doute efficace en termes de santé publique serait d'indiquer au médecin prescripteur qu'un hypertendu ayant en consultation une PAS aux alentours de 140 mmHg (ou de 135 mmHg en automesure) devrait se voir proposer une augmentation d'un médicament antihypertenseur dans sa prescription (l'usage des combinaisons fixes permettant cette adaptation sans avoir à toujours augmenter le nombre de comprimés), en particulier si le patient a plus de 50 ans et un risque cardiovasculaire estimé comme élevé. La recherche d'une hypotension et la surveillance d'une anomalie biologique (hypokaliémie, hyponatrémie, élévation de la créatinine) sont indispensables afin d'assurer la bonne tolérance de cette adaptation du traitement.

### Bibliographie

1. THOMOPOULOS C, PARATI G, ZANCHETTI A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*, 2014; 32:2285-2295.
2. THOMOPOULOS C, PARATI G, ZANCHETTI A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels – overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*, 2014; 32:2296-2304.
3. THOMOPOULOS C, PARATI G, ZANCHETTI A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk – overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*, 2014; 32:2305-2314.
4. THOMOPOULOS C, PARATI G, ZANCHETTI A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens*, 2015;33:195-211.
5. THOMOPOULOS C, PARATI G, ZANCHETTI A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens*, 2015;33:1321-1341.
6. GIRERD X, HANON O, PANNIER B *et al.* Trends in the use of antihypertensive drugs in France from 2002 to 2012: FLAHS surveys. *Ann Cardiol Angeiol*, 2013;62:210-214.
7. WILLIAMS B, MACDONALD TM, MORANT S *et al.* Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*, 2015 ; published online Sept 21. Doi:10.1016/S0140-6736(15)00257-3
8. DENOLLE T, CHAMONTIN B, DOLL G *et al.* Management of resistant hypertension. Expert consensus statement from the French Society of Hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology. *Presse Med*, 2014;43:1325-1331.
9. BROWN MJ, WILLIAMS B, MORANT SV *et al.* Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015. Published Online October 19, 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00377-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00377-0).
10. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*, 2015 Nov. 9 [Epub ahead of print].

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



# ASPIRINE<sup>®</sup> PROTECT 100 mg

Acide acétylsalicylique

## 1<sup>ère</sup> Aspirine à 100 mg en comprimé gastro-résistant\*

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

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

Pour plus d'informations, reportez-vous aux Recommandations de bonne pratique de l'ANSM et de la HAS de juin 2012 sur le bon usage des agents antiplaquettaires (disponibles sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).



\* Commercialisée en France à partir du 19 juin 2014.

Mentions légales disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) et sur le site Bayer HealthCare (<http://www.bayerhealthcare.fr>)

# Quoi de neuf dans les syndromes coronaires aigus ?



→ O. BARTHÉLÉMY

Service de Cardiologie,  
CHU Pitié-Salpêtrière,  
PARIS.

Incontestablement, l'année 2015 aura été avant tout marquée par la question "brûlante" de la durée optimale de la double antiagrégation plaquettaire (DAP), après implantation d'un *stent* actif (DES) ou après un syndrome coronaire aigu (SCA). Si les données s'accumulent et certaines certitudes émergent, il persiste néanmoins une certaine part d'ombre. La publication des nouvelles recommandations de l'ESC concernant le SCA sans sus-décalage du segment ST, la poursuite des travaux sur la stratégie de revascularisation optimale du patient pluritonculaire, qu'il soit stable ou lors de l'angioplastie primaire, ainsi que les traitements du péri-infarctus font également partie des nouveautés de cette année dans le domaine de la cardiologie interventionnelle.

## Durée de la DAP : des limites de l'évidence médicale ou de l'art de la synthèse

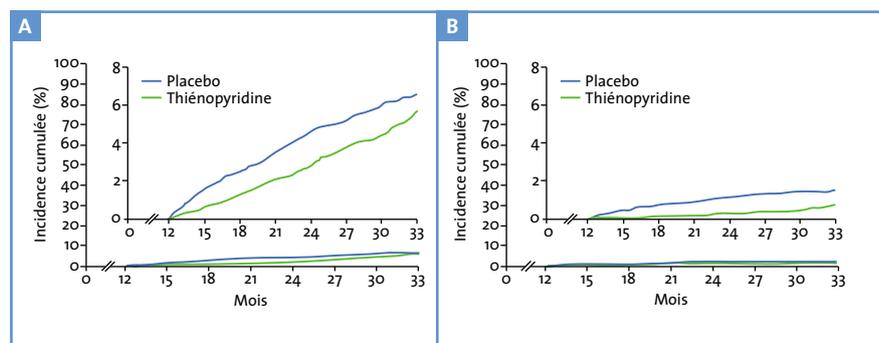
Point d'orgue de cette année 2015, la suite de la saga sur la durée optimale de la double antiagrégation plaquettaire (DAP). Il était un temps où la durée de la DAP après *stenting* ou SCA préoccupait peu les cardiologues. Après la publication des résultats des études CURE et CREDO, une durée de 12 mois était recommandée après un SCA. Puis, avec l'arrivée des DES de première génération et la mise en évidence d'un surrisque de thrombose de *stent* tardive au-delà d'un

an, la durée de la DAP était étendue à 12 mois (et en pratique souvent plus longtemps) après implantation de ce type de *stent* quelle que soit la situation clinique. La sécurité de la prolongation de la DAP a ensuite été questionnée du fait d'un excès de saignement observé au long cours (CHARISMA) [1].

C'est pourquoi de nombreuses études se sont attachées à comparer, depuis 2012 et les résultats de l'étude PRODIGY, différentes durées de DAP. L'étude américaine DAPT, publiée en décembre dernier dans le NEJM, est de loin la plus importante en termes d'effectif avec près de 10000 patients [2]. Elle a comparé l'arrêt de la DAP à 12 mois à sa poursuite pendant 18 mois supplémentaires. L'âge moyen de la population était de 61,5 ans dans plus de 40 % des cas, les patients étaient pris en charge pour un SCA. L'inhibiteur des récepteurs P2Y12 était, dans 2/3 des cas, le clopidogrel et, dans

1/3 des cas, le prasugrel. Près de la moitié des patients a reçu un *stent* de nouvelle génération coaté à l'évérolimus.

Si la poursuite de la DAP au delà de la première année semble efficace en réduisant les événements ischémiques majeurs (HR: 0,71 [0,59-0,85] ;  $p < 0,001$ ), notamment les thromboses de *stent* (HR: 0,29 [0,17-0,48] ;  $p < 0,001$ ) et les infarctus (HR: 0,47 [0,37-0,61] ;  $p < 0,001$ ) (**fig. 1**), il existe un signal embarrassant : une augmentation de la mortalité toute cause (HR: 1,36 [1,00-1,85] ;  $p = 0,05$ ), essentiellement liée à un excès de mortalité de cause non cardiaque (augmentation des décès liés au cancer dans le groupe DAP prolongée). De manière plus attendue, un excès de saignements



**FIG. 1 :** Résultats de l'étude DAPT (DAP 12 vs 30 mois) sur les 2 critères primaires d'efficacité : **A :** MACCE et **B :** thrombose de *stent*.

# L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

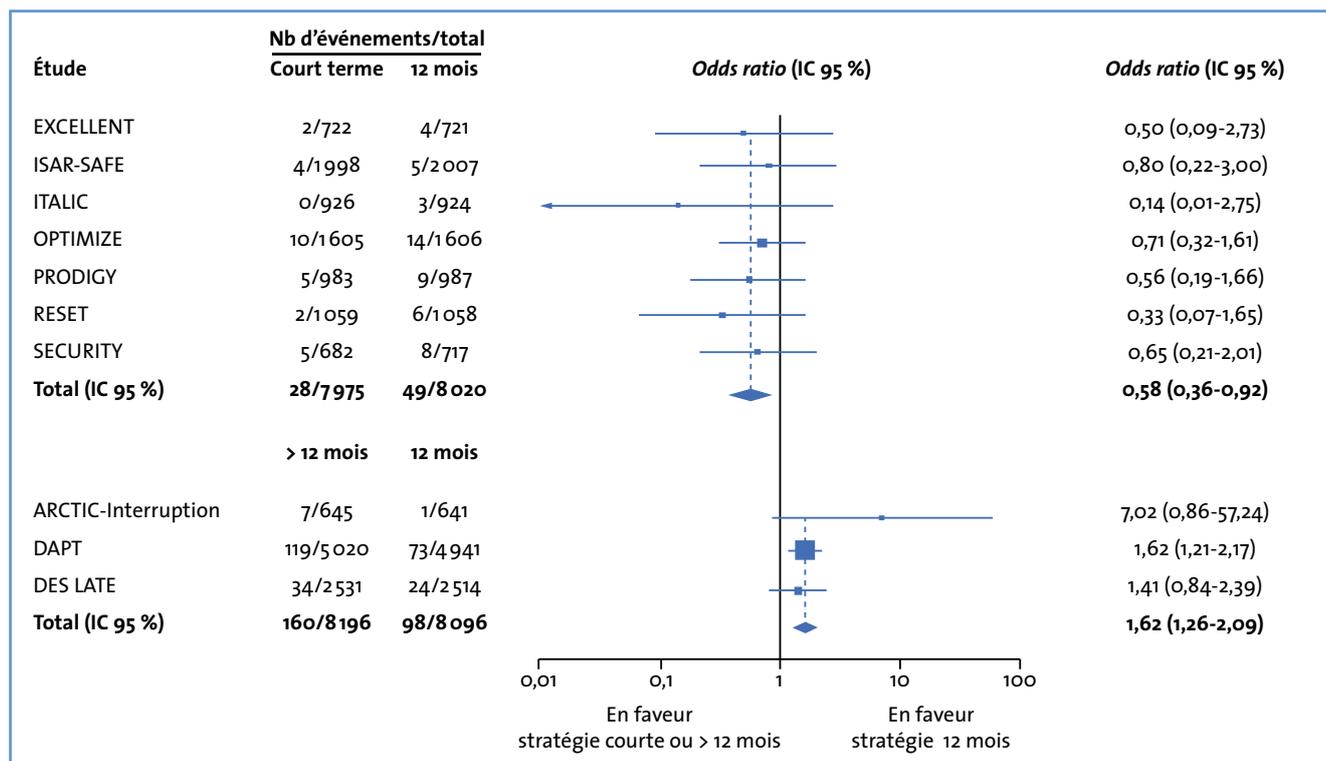


FIG. 2 : Hémorragies majeures en fonction de la durée de DAP : courte (< 12 mois vs 12 mois) ou prolongée (>12 mois vs 12 mois) (d'après [3]).

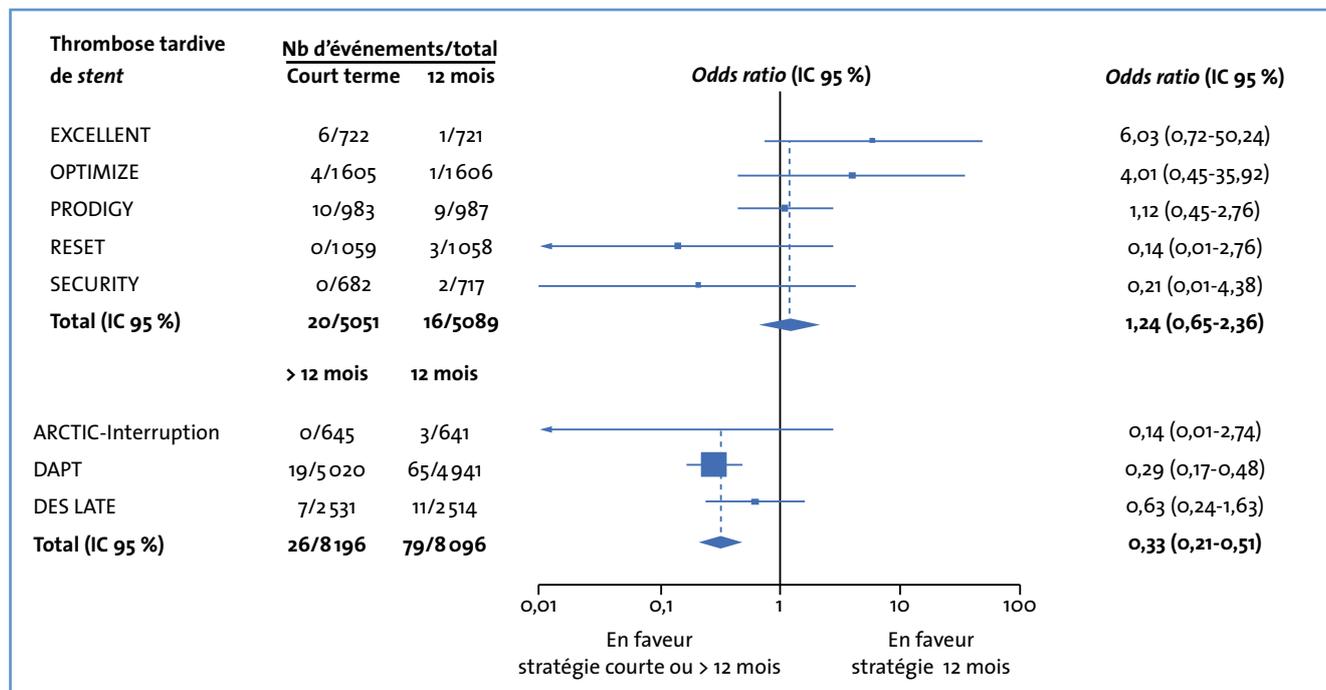


FIG. 3 : Thrombose de stent tardive et très tardive en fonction de la durée de DAP : courte (< 12 mois vs 12 mois) ou prolongée (>12 mois vs 12 mois) (d'après [3]).

# 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 remboursable à 65 %).

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).

Considérant les nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles dans l'angor stable chronique, la Commission de la Transparence (CT) a estimé que le rapport efficacité/effets indésirables de l'ivabradine était insuffisant pour justifier sa prise en charge. Procoralan n'a donc pas de place dans la stratégie thérapeutique de la HAS pour l'angor stable chronique (Avis de CT du 03/06/2015).

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.

# L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

(HR: 1,61 [1,21-2,16]; p = 0,001) est également observé, ne portant cependant pas sur les saignements majeurs ou fatals.

De nombreuses méta-analyses ont été conduites sur le sujet avec des résultats pas toujours concordants [3-5]. Néanmoins, schématiquement, on peut retenir que:

- une stratégie courte réduit le risque hémorragique sans évidence pour un excès d'événements ischémiques (**fig. 2 et 3**);
- une stratégie prolongée de DAP au-delà de la première année réduit le risque ischémique au prix d'un surrisque hémorragique, avec un signal embarrassant suggérant une possible surmortalité d'origine non cardiaque (**fig. 2 à 4**).

Les toutes récentes *guidelines* de l'ESC émettent une seule recommandation en faveur de la poursuite après 1 an de la

DAP, avec un niveau de recommandation relativement faible (classe IIb, A) [6]. Elles suggèrent également, en cas de haut risque hémorragique, de raccourcir à 3 ou 6 mois la durée du traitement par inhibiteur des récepteurs P2Y12 après implantation d'un *stent* actif (classe IIb, A).

Non prise en compte dans les nouvelles recommandations du fait de la présentation toute récente de ses résultats en *hotline* à l'ESC (G. Helft), l'étude OPTIDUAL a comparé une durée de DAP de 12 mois vs 48 mois après implantation d'un *stent* actif [7]. Le critère de jugement associait décès, infarctus, AVC ou saignement majeur (classification ISTH). Les patients coronariens (maladie coronaire stable ou SCA) ayant été dilatés avec un *stent* actif et n'ayant pas eu d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires majeurs (MACCE) ni de saignement dans la première

année étaient randomisés entre l'arrêt vs la poursuite pour 36 mois du clopidogrel. Prévue pour inclure plus de 2000 patients, l'étude a été prématurément interrompue du fait d'un rythme d'inclusion trop lent. Finalement, 1385 patients ont été randomisés: l'âge moyen était de 64 ans, 30 % étaient diabétiques, 1/3 était pris en charge pour un SCA, 1/3 a été dilaté avec un *stent* actif de première génération. À 48 mois, aucune différence n'était retrouvée sur le critère primaire de jugement associant événements ischémiques et hémorragiques (**fig. 5**), ni sur aucun des critères secondaires, notamment aucun excès de saignement quelle que soit la classification utilisée. On note une tendance pour une diminution des événements ischémiques (HR: 0,64 [0,40-1,02]; p = 0,06). Ces résultats rejoignent les constatations de l'étude américaine DAPT et une méta-analyse des études randomisées, compa-

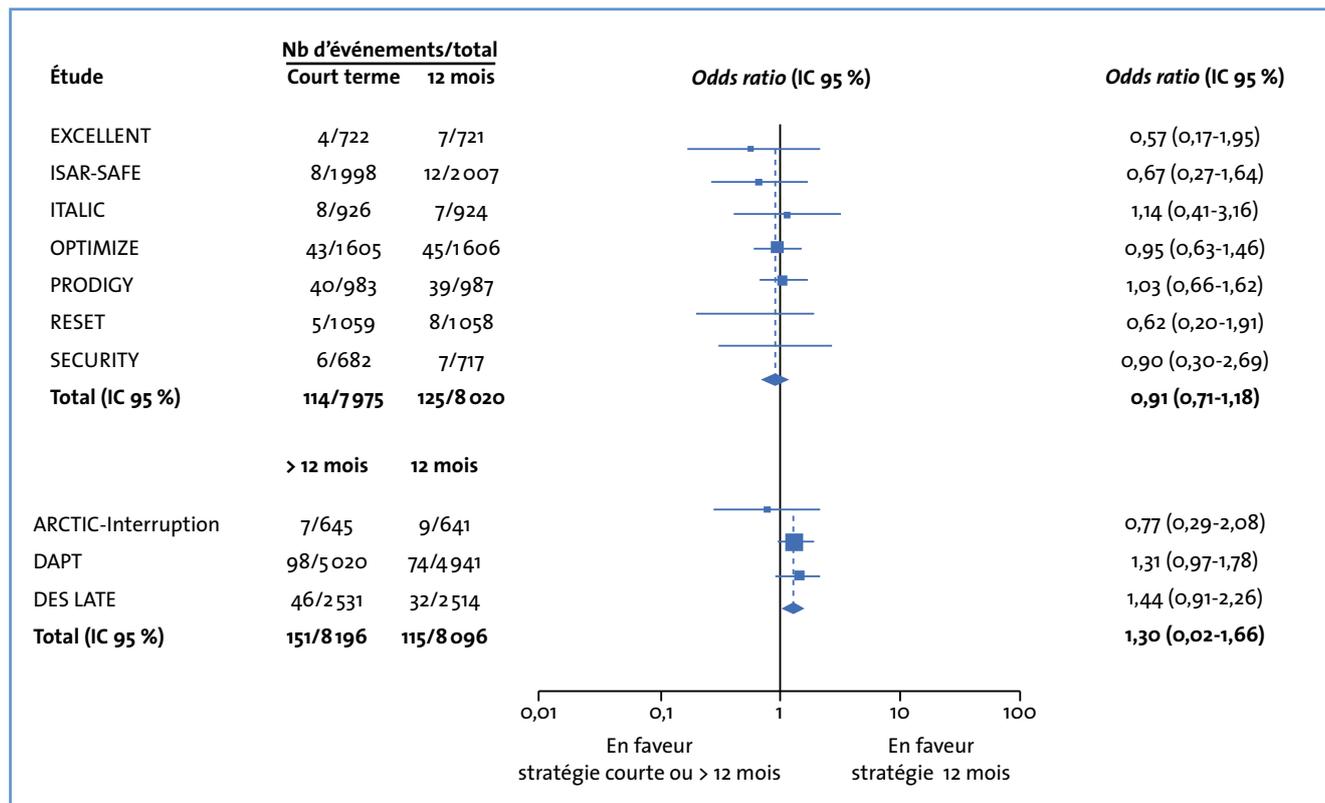
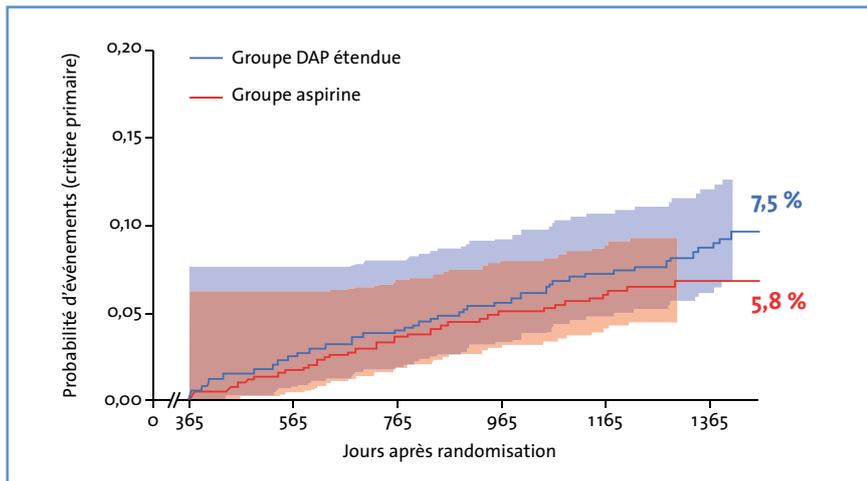


FIG. 4 : Mortalité globale en fonction de la durée de DAP: courte (< 12 mois vs 12 mois) ou prolongée (> 12 mois vs 12 mois) (d'après [3]).



**Fig. 5 :** Résultats de l'étude OPTIDUAL (DAP 12 vs 48 mois) sur le critère primaire de jugement (décès, infarctus, AVC ou saignement majeur [ISTH]).

rant 12 mois à plus de 12 mois incluant OPTIDUAL, confirme un bénéfice en termes de MACCE (HR: 0,78 [0,68-0,90]) pour une durée prolongée de DAP.

L'analyse *post-hoc* du sous-groupe des patients ayant un antécédent d'infarctus de l'étude CHARISMA a suggéré un bénéfice à la poursuite de la DAP. Partant de ce constat, l'étude PEGASUS, présentée à l'ACC, a randomisé 21 162 patients coronariens stables sous aspirine, ayant fait un infarctus dans les 1-3 ans et ayant un facteur de risque athérotrombotique entre 3 stratégies : ticagrelor 90 mg × 2, ticagrelor 60 mg × 2 et placebo avec un suivi moyen de 33 mois [8]. L'âge moyen de la population était de 65 ans, avec 32 % de diabétiques et 23 % d'insuffisant rénaux. À 3 ans, le critère ischémique primaire était réduit de 15 % dans les groupes ticagrelor 90 mg × 2 et 60 mg × 2 comparé au placebo (7,8 % vs 7,8 % vs 9,0 % ;  $p = 0,004$ , respectivement), du fait d'une réduction significative des infarctus (4,4 % vs 4,5 % vs 5,3 % ;  $p = 0,01$  et  $p = 0,03$ , respectivement) et des AVC avec la faible dose (1,47 % vs 1,94 % ;  $p = 0,03$ ) (**fig. 6**). Ce bénéfice sur les événements ischémiques était cependant contrebalancé par un doublement des saignements TIMI majeurs (2,6 % vs 2,3 % vs 1,1 % ;

$p < 0,001$  pour les 2 comparaisons), sans différence significative sur les hémorragies fatales ou intracrâniennes.

Bien entendu, il faut distinguer ce qui revient au traitement antiplaquettaire (quel inhibiteur des récepteurs P2Y12 ?) et à sa durée, mais aussi aux nouvelles générations de *stent* et au type de maladie coronaire (stable ou SCA). Il est vrai que les DES de nouvelle génération ont démontré une réelle sécurité d'emploi avec des taux très bas de thrombose de

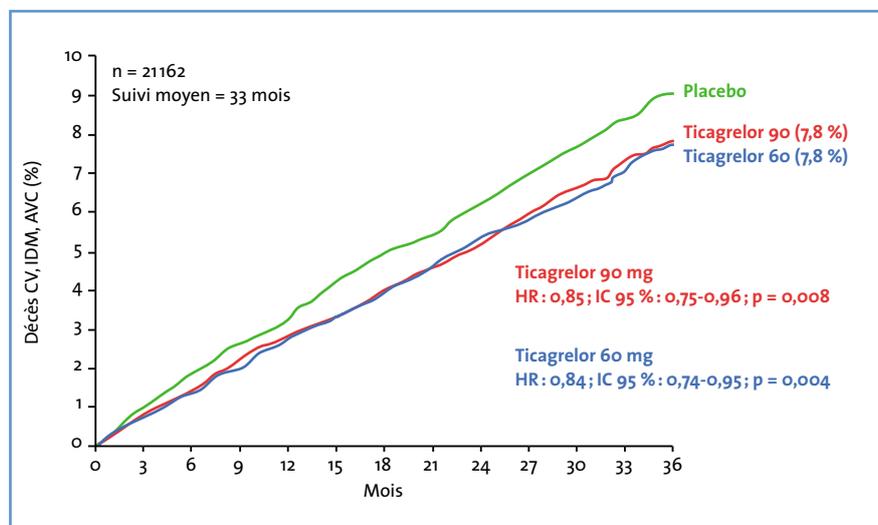
*stent* tardive et un effet protecteur de la DAP apparaissant atténué. Dans ce contexte, démontrer un bénéfice clinique devient très difficile et nécessite des populations très importantes.

Il faut également garder à l'esprit les nombreuses limites des études sur le sujet :

- la quasi-totalité des études (DAPT exceptée) manque de puissance ;
- la proportion de patients éligibles mais non randomisés est considérable (9 961 patients randomisés pour 22 866 éligibles dans DAPT !);
- les patients sont hyperselectionnés (seuls sont randomisés les patients n'ayant présenté aucun événement hémorragique ou ischémique);
- ces études sont en ouvert, avec des *cross-over*, beaucoup de perdus de vue et un suivi souvent court.

Finalement, cela laisse donc place au sens clinique du praticien et à une prise en charge au cas par cas, en fonction des risques hémorragiques et ischémiques estimés.

Enfin, soyons-en assurés, la durée du traitement antiplaquettaire va être à nouveau réinventée, avec l'utilisa-



**Fig. 6 :** Résultats de l'étude PEGASUS (ticagrelor 60 mg × 2 vs ticagrelor 90 mg × 2 vs placebo) : MACCE.

# L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

tion de DAP originales intégrant les nouveaux inhibiteurs des récepteurs P2Y12. L'étude GLOBAL LEADERS, actuellement en cours, a pour objectif de randomiser 16 000 patients traités avec un *stent* Biomatrix entre une DAP (aspirine + ticagrelor) de 1 mois suivie de 23 mois de monothérapie par ticagrelor vs 12 mois de DAP "conventionnelle" suivie d'une monothérapie par aspirine. L'étude TWILIGHT va comparer l'association aspirine + ticagrelor 3 mois (puis interruption de l'aspirine) vs 12 mois chez 8 000 patients.

## Nouvelles recommandations de l'ESC pour la prise en charge du SCA ST-

### 1. Diagnostic du SCA

Les nouvelles recommandations européennes sur le SCA ont été l'occasion de définir plus précisément la place d'un nouvel outil de détection : la troponine ultrasensible (hs-cTn) [6]. L'arrivée de la hs-cTn a conduit à augmenter de 20 % la détection de l'infarctus du myocarde

dans les services d'urgences, qu'il soit de type I (atteinte coronaire avec limitation du flux coronaire) ou de type II (autre mécanisme que la rupture de plaque). En cas de suspicion de SCA, un protocole diagnostique ultrarapide avec 2 prélèvements à 1 h d'intervalle est maintenant bien validé, avec une valeur prédictive négative de 98 % (fig. 7) (classe I, niveau B). Cependant, pour les patients se présentant très tôt après le début des symptômes (< 1 h), un contrôle à 3 h est recommandé. Le dosage concomitant de la copeptine accroît la valeur prédictive de la troponine et pourrait permettre un algorithme décisionnel sur un seul prélèvement. Enfin, pour les patients ayant un risque faible à intermédiaire de maladie coronaire, et pour lesquels la troponine et l'ECG ne permettent pas de conclure, le scanner coronaire multi-barette peu représenter une alternative (classe IIa, A).

### 2. Stent actif et anticoagulants

Dans l'étude ZEUS, 1 606 patients, pour lesquels l'indication du DES était incertaine (dont 52 % à haut risque hémorra-

gique, 31 % à bas risque de resténose), ont été randomisés entre *stent* actif au zotarolimus et BMS [9]. Une durée courte de DAP était autorisée dans les 2 groupes : la durée médiane de DAP était de 32 jours, comparable dans chaque groupe. À un an, les MACCE (HR: 0,76), TVR (HR: 0,53), infarctus (HR: 0,35) et thrombose de *stent* (HR: 0,48) étaient significativement diminués dans le groupe ZES, sans aucune différence en termes d'hémorragies.

L'étude ISAR-TRIPLE a randomisé 614 patients "stentés" avec un DES et sous anticoagulant, entre une durée de 6 semaines versus 6 mois de DAP. Dans cette étude, aucune différence n'était retrouvée en termes de critères cliniques nets (HR: 1,14), ni en termes de MACCE (HR: 0,94), ni d'hémorragies (HR: 1,35) [10].

Déoulant des résultats de ces études récentes et de l'étude WOEST, il est maintenant recommandé de privilégier l'utilisation des *stents* actifs de seconde génération par rapport aux *stents* nus, chez les patients nécessitant un traitement anticoagulant (classe IIa, B).

### 3. Abord radial

L'abord radial est clairement recommandé sur la voie fémorale (classe I, A).

L'étude MATRIX, publiée dans le *Lancet* cette année, ajoute de nouvelles preuves confirmant la supériorité de la voie radiale comparée à la voie fémorale [11]. Dans cette étude, 8 404 patients pris en charge pour un SCA ont été randomisés entre les deux stratégies. La voie radiale était associée à une diminution significative de 17 % des événements cliniques nets indésirables, le nombre de patient à traiter pour éviter un événement étant de 56. Cette diminution était essentiellement liée à une réduction de 1/3 des hémorragies BARC majeures, mais aussi à une réduction de 28 % de la mortalité globale !

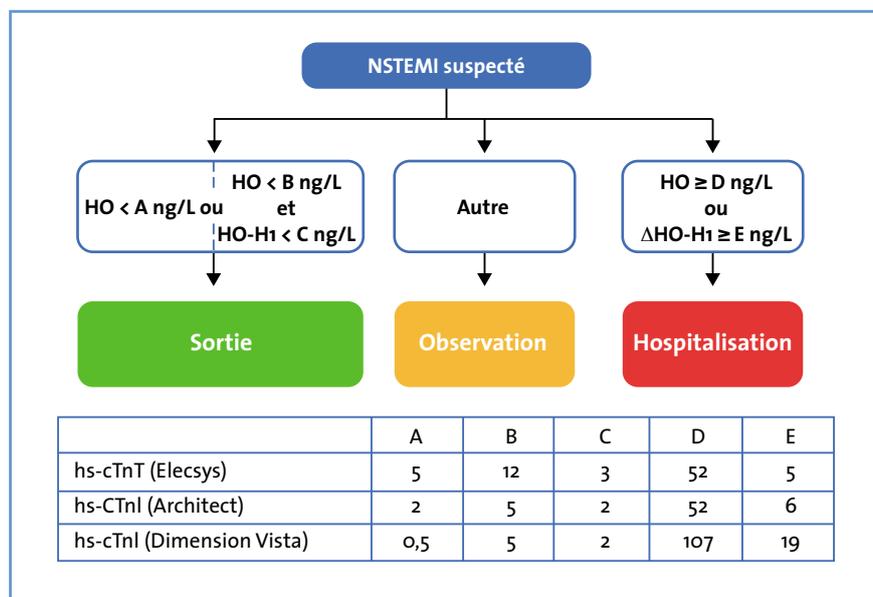


Fig. 7 : Algorithme décisionnel rapide HO/H1 basé sur l'utilisation de la troponine ultrasensible pour les patients suspects d'infarctus sans sus-décalage.

## Stratégie de revascularisation

### 1. Revascularisation par angioplastie ou pontage chez les patients pluritronculaires ou avec sténose du tronc commun ?

Présentée à l'ACC, l'étude BEST a comparé l'angioplastie coronaire au pontage, à l'ère des *stents* actifs de seconde génération (évérolimus) [12]. 880 patients (sur les 1776 patients initialement prévus) coronariens bi- ou tritronculaires (à l'exclusion des lésions du tronc commun) ont été randomisés entre ces 2 stratégies. Le critère de jugement primaire associait décès, infarctus du myocarde et nouvelle revascularisation du vaisseau cible. Le suivi moyen a été de 4,6 années. L'âge moyen de la population était de 64 ans : 40 % des patients étaient diabétiques, plus de la moitié étaient revascularisés suite à un SCA. L'EuroScore moyen était à 3 et le SyntaxScore à 24. Les patients randomisés dans le groupe angioplastie ont reçu en moyenne 3,4 *stents* (85 mm de longueur) avec une utilisation large de l'IVUS (71 %) ceux randomisés dans le groupe pontage avaient 3,1 pontages, avec une mammaire interne sur l'IVA dans 99,3 % des cas et un pontage saphène en moyenne par patient. La chirurgie était majoritairement effectuée sans CEC (2/3 des cas). La revascularisation était plus souvent complète en cas de pontage (71,5 % vs 50,9 % ;  $p < 0,001$ ).

À 2 ans, l'angioplastie n'est pas inférieure à la chirurgie sur le critère primaire de jugement ( $p = 0,32$  pour la non-infériorité). Sur le suivi à long terme, le critère primaire de jugement est survenu significativement plus souvent dans le groupe angioplastie (15,3 % vs 10,6 % ;  $p = 0,04$ ) (fig. 8). Aucune différence n'était observée sur les taux globaux de mortalité, d'infarctus ou d'AVC, mais les infarctus spontanés après 30 jours étaient plus fréquents après angioplastie (3,5 % vs 0,7 % ;  $p = 0,004$ ). Le taux de nouvelle revascularisation était doublé dans le

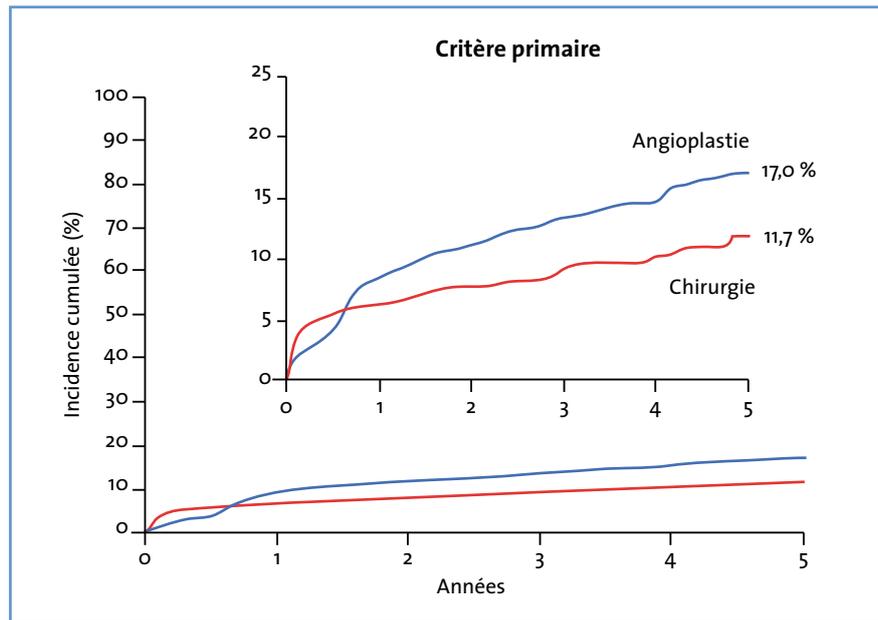


Fig. 8 : Résultats de l'étude BEST comparant l'angioplastie avec *stent* de nouvelle génération à la chirurgie de pontage chez le coronarien tritronculaire : MACCE.

groupe angioplastie (11,0 % vs 5,4 % ;  $p = 0,003$ ), les hémorragies TIMI majeures étaient plus fréquentes dans le groupe pontage (6,8 % vs 29,9 % ;  $p < 0,001$ ). En analyse de sous-groupe, après exclusion des diabétiques, aucune différence ne persistait sur le critère primaire (12,6 % vs 11,7 % ;  $p = 0,79$ ).

Sur le même topique, l'étude PRECOMBAT, également présentée à l'ACC, a comparé l'angioplastie avec *stent* de première génération (sirolimus) à la chirurgie pour les lésions du tronc commun avec un suivi de 5 ans [13]. 600 patients, âgés en moyenne de 62 ans. Ainsi, dont 32 % étaient des diabétiques et 50 % des coronariens stables, essentiellement pluritronculaires (SyntaxScore = 25), ont été randomisés entre les deux stratégies. La revascularisation était complète dans 68,3 % et 70,3 %, respectivement ( $p = 0,60$ ). À 5 ans, le critère primaire (mortalité/infarctus/AVC/nouvelle revascularisation) était comparable dans les 2 groupes (17,5 % vs 14,3 % ;  $p = 0,26$ ) avec cependant un taux doublé de nou-

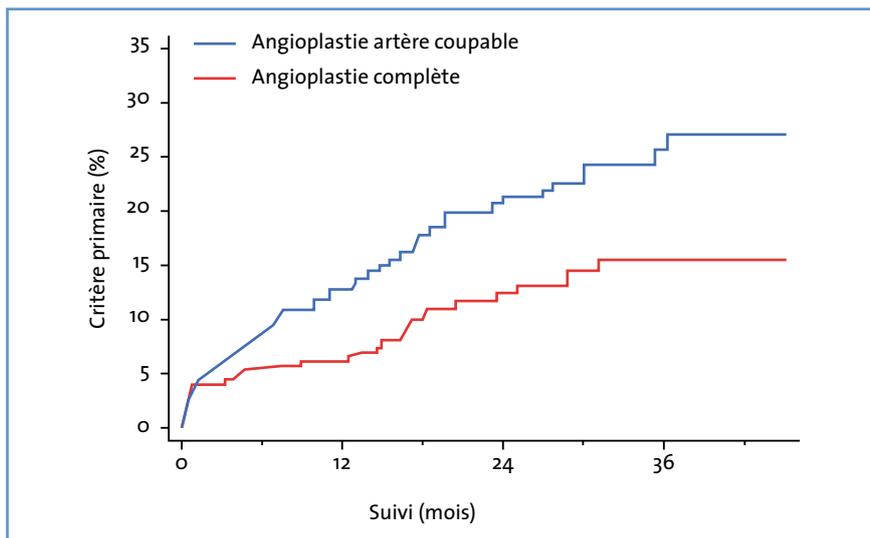
velle revascularisation en cas d'angioplastie (11,4 % vs 5,5 % ;  $p = 0,012$ ).

Attendue avec impatience, l'étude EXCELL a inclus 1905 patients présentant une lésion du tronc commun et avec un SyntaxScore < 33 entre les deux stratégies de revascularisation. Le suivi est actuellement en cours et les résultats semblent plutôt favorables à l'angioplastie sur l'analyse à 4 ans des 1000 premiers patients.

### 2. Angioplastie uniquement de l'artère coupable ou de toutes les lésions hémodynamiquement significatives dans le STEMI ?

Problématique également d'actualité : que faire des lésions non coupables lors de l'angioplastie primaire ? Environ 40 % des patients pris en charge par angioplastie primaire ont une atteinte pluritronculaire. Les recommandations américaines et européennes sont en faveur d'une stratégie d'angioplastie limitée à la lésion coupable en phase aiguë. Des études

# L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE



**Fig. 9 :** Résultats du critère primaire de l'étude DANAMI PRIMULTI comparant l'angioplastie uniquement de l'artère coupable vs l'angioplastie de toutes les lésions significatives guidée par la FFR chez le pluritronculaire pris en charge en angioplastie primaire.

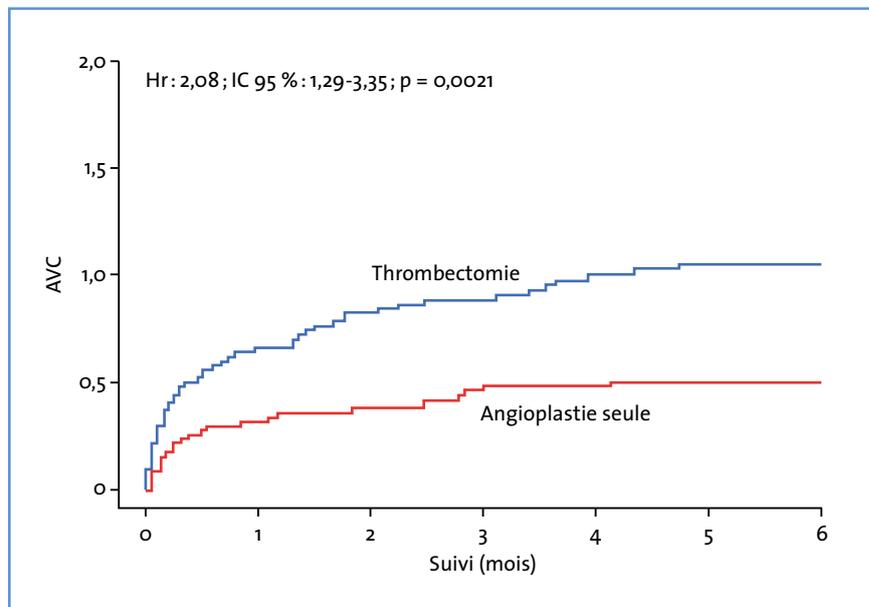
récentes suggèrent un bénéfice pour l'angioplastie de toutes les lésions significatives (PRAMI, CvLPRIT).

L'étude DANAMI 3-PRIMULTI a testé une stratégie légèrement différente, chez le patient pluritronculaire traité avec succès sur l'artère coupable en phase aiguë d'infarctus, en randomisant le recours ou non à une angioplastie programmée guidée par FFR des artères non coupables (angioplastie de l'artère coupable uniquement vs revascularisation complète guidée par la FFR à J2) [14]. 627 patients, âgés de 64 ans et pris en charge majoritairement pour un infarctus inférieur, ont été randomisés. L'allongement de la durée de procédure était de 34 minutes, en moyenne 2 artères étaient traitées et 2 fois plus de stents utilisés en cas de revascularisation complète. Le critère de jugement primaire (décès, infarctus et revascularisation des artères non coupables) était significativement réduit à 36 mois en cas de revascularisation complète (HR: 0,56 [0,38-0,83];  $p = 0,004$ ) (fig. 9), essentiellement du fait d'une réduction des nouvelles revascularisations (HR: 0,31 [0,18-0,53];  $p < 0,001$ ), dont celles effectuées en urgence (6 % vs 2 %;  $p = 0,03$ ).

### 3. Thromboaspiration en phase aiguë d'infarctus: fin de non-recevoir?

Le débat sur l'utilisation systématique de la thromboaspiration lors de l'angioplastie primaire semble définitivement tranché avec la présentation

à l'ACC de la large étude randomisée TOTAL [15]. 10 700 patients pris en charge par angioplastie primaire dans les 12 heures du début des symptômes ont été randomisés pour l'utilisation de la thromboaspiration. En moyenne âgés de 61 ans, 40 % des patients présentaient un infarctus antérieur. L'utilisation de la thromboaspiration allongeait la durée de procédure (4 mn) et augmentait le recours au *direct stenting* (38,3 % vs 21,3 %;  $p < 0,001$ ). Le taux de flux TIMI 3 était identique dans les 2 groupes (93,1 %) avec cependant moins d'embolisation distale (1,6 % vs 3,0 %;  $p < 0,001$ ) et de non-résolution du segment ST (27,0 % vs 30,2 %;  $p < 0,001$ ) dans le groupe thromboaspiration. Aucune différence n'était observée pour le critère de jugement clinique (mortalité cardiovasculaire, infarctus, AVC ou choc cardiogénique) à 6 mois: 6,9 % vs 7,0 % ( $p = 0,86$ ). Là aussi, un signal négatif du dispositif à l'étude, le taux d'AVC était doublé dans le groupe thromboaspiration (fig. 10). Une limite de taille cependant, un taux de *bail-out* non négligeable de 7 % dans le groupe contrôle.



**Fig. 10 :** Résultats sur le critère de sécurité (AVC) de l'étude TOTAL, comparant thromboaspiration à l'angioplastie conventionnelle en phase aiguë d'infarctus.

## Infarctus du myocarde : remodelage et reperfusion au point mort ?

### 1. Lutte contre le remodelage post-infarctus du myocarde

L'étude EPHEBUS a montré le bénéfice, en termes de mortalité après un infarctus du myocarde compliqué de dysfonction ventriculaire gauche, du traitement par anti-aldostérone (éplérénone). Différents registres montrent une surmortalité dans le sous-groupe des patients ayant l'aldostéronémie la plus élevée.

L'étude ALBATROSS, présentée en *hotline* à l'ESC (G. Montalescot), a testé l'administration précoce d'anti-aldostérone à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, avec ou sans sus-décalage du segment ST, chez des patients majoritairement à fonction ventriculaire gauche normale [16]. 1 600 patients ont été randomisés, dans les 72 premières heures d'un infarctus du myocarde, entre un traitement anti-aldostérone (Soludactone 200 mg IV puis Aldactone 25 mg/j) vs groupe contrôle. Le critère primaire de jugement associait décès, arrêt cardiaque ressuscité, TV/FV, indication de défibrillateur, insuffisance cardiaque à 6 mois. L'âge moyen de la

population était de 58 ans. Trois quarts des patients étaient inclus pour un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI), les 25 % restants pour un infarctus sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI). Ces patients avaient majoritairement une fonction ventriculaire gauche normale.

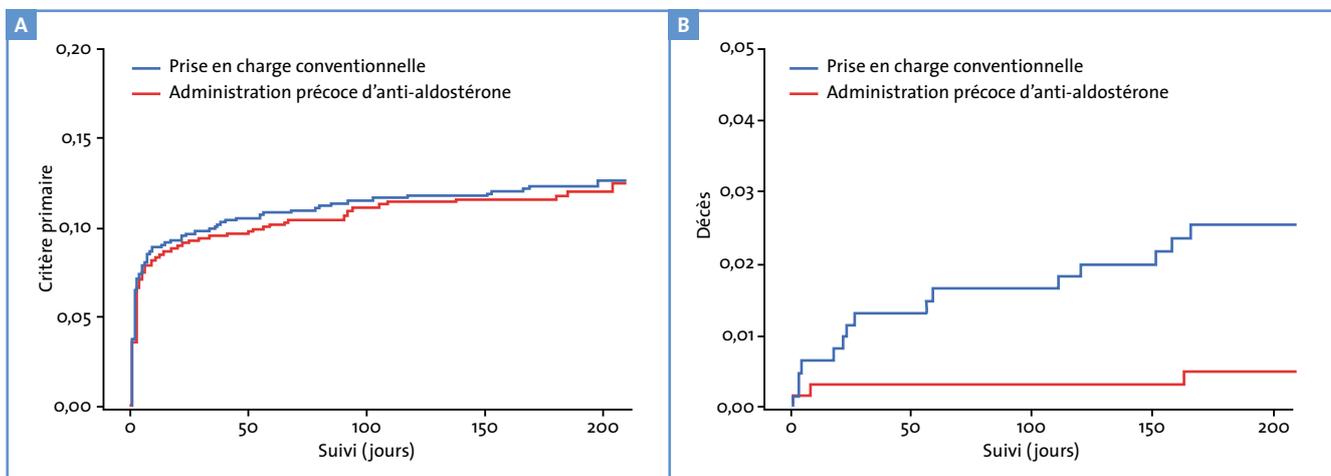
À 6 mois, aucune différence n'était observée entre les 2 groupes sur le critère primaire (**fig. 11A**), avec une fréquence plus importante d'hyperkaliémie observée (3 %) dans le groupe anti-aldostérone. Cependant, en analyse de sous-groupe (pré-spécifiée), le sous-groupe des patients pris en charge pour STEMI tirait bénéfice du traitement à l'étude avec une réduction majeure de mortalité (HR: 0,20 [0,06-0,70];  $p = 0,01$ ) (**fig. 11B**). Cette réduction de mortalité observée reste à confirmer par une future étude ayant la puissance nécessaire et spécifiquement dédiée à la population des patients présentant STEMI.

### 2. Comment améliorer la qualité de la reperfusion coronaire après une angioplastie primaire

Une des limites de l'angioplastie primaire durant la phase aiguë de l'infarctus du myocarde est la survenue

de lésions de reperfusion malgré un résultat angiographique optimal. Une première étude de phase II, publiée dans le *NEJM* en 2008 par l'équipe du Pr M. Ovize, avait montré que l'administration de cyclosporine (inhibiteur des pores de transition mitochondriaux au moment de la reperfusion coronaire était associée à une réduction de la taille de l'infarctus.

L'étude de phase III, CIRCUS, suite logique de la précédente, avait pour objectif de confirmer ces résultats sur un critère primaire de jugement clinique et échographique associant décès, aggravation de l'insuffisance cardiaque durant l'hospitalisation ou la réhospitalisation pour insuffisance cardiaque et remodelage ventriculaire négatif en échographie (augmentation > 15 % du volume d'éjection diastolique ventriculaire gauche) à 1 an [17]. 970 patients pris en charge par angioplastie primaire pour infarctus du myocarde antérieur sur occlusion de l'IVA (TIMI 0-1) ont reçu soit une injection de cyclosporine (2,5 mg/kg IV) avant l'angioplastie, soit un placebo. La moyenne d'âge était de 60 ans; 70 % des patients ont été revascularisés dans les 6 heures suivant le début des symptômes, 3/4 ont bénéficié d'une thromboaspiration et un flux TIMI 2/3



**FIG. 11: A :** Résultats du critère primaire de l'étude ALBATROSS (administration précoce d'anti-aldostérone dans l'infarctus vs prise en charge conventionnelle). **B :** Mortalité dans le sous-groupe des patients pris en charge pour un infarctus avec sus-décalage du segment ST.

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

a été obtenu dans 96 % des cas. À 1 an, aucune différence n'est apparue sur le critère primaire (HR = 1,04 [0,78-1,39];  $p = 0,77$ ) et sur chaque élément du critère pris séparément, notamment le critère de jugement échographique. Il n'a pas été retrouvé de diminution de la zone infarctée dans le groupe cyclosporine.

## Bibliographie

1. MONTALESCOT G, SABATINE MS. Oral dual antiplatelet therapy: what have we learnt from recent trials? *Eur Heart J*, 2015 Aug 6. pii:ehv377. [epub ahead of print].
2. MAURI L, KERELAKES DJ, YEH RW *et al.* for the DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2014;371:2155-2166.
3. NAVARESE EP, ANDREOTTI F, SCHULZE V *et al.* Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2015;350:h1618.
4. PALMERINI T, BENEDETTO U, BACCHI-REGGIANI L *et al.* Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2015;385:2371-2382.
5. ELMARIAH S, MAURI L, DOROS G *et al.* Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2015;385:792-798.
6. ROFFI M, PATRONO C, COLLET JP *et al.* 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2015 Aug 29. pii:ehv320. [epub ahead of print].
7. HELFT G, LE FEUVRE C, GEORGES JL *et al.* Efficacy and safety of 12 versus 48 months of dual antiplatelet therapy after implantation of a drug-eluting stent: The OPTIDUAL trial. *Eur Heart J*, 2015 Sep 12 [epub ahead of print].
8. BONACA MP, BHATT DL, COHEN M *et al.* Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. *N Engl J Med*, 2015; 372:1791-1800.
9. VALGIMIGLI M, PATIALIAKAS A, THURY A *et al.* ZEUS Investigators. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:805-815.
10. FIEDLER KA, MAENG M, MEHLI J *et al.* Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *JACC*, 2015;65:1619-1629.
11. VALGIMIGLI M, GAGNOR A, CALABRÓ P *et al.* Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet*, 2015; 385: 2465-2476.
12. PARK SJ, AHN JM, KIM YH *et al.* Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease, for the BEST Trial Investigators. *N Engl J Med*, 2015;372:1204-1212.
13. AHN JM, ROH JH, KIM YH *et al.* Randomized Trial of Stents Versus Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease: 5-Year Outcomes of the PRECOMBAT Study. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:2198-2206.
14. ENGSTRÖM T, KELBÆK H, HELQVIST S *et al.* Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2015;386:665-671.
15. JOLLY SS, CAIRNS JA, YUSUF S *et al.* Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med*, 2015;372:1389-1398.
16. BEYGUI F, CAYLA G, ROULE V *et al.* Aldosterone lethal effects blockade in acute myocardial infarction treated with or without reperfusion to improve outcome and survival at six months follow-up. Hotline ESC 2015.
17. CUNG TT, MOREL O, CAYLA G *et al.* Cyclosporine before PCI in patients with acute myocardial infarction. *NEJM*, 2015; 373:1021-1031.

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

[www.realites-cardiologiques.com](http://www.realites-cardiologiques.com)



**+ riche**  
**+ interactif**  
**+ proche de vous**

# Quoi de neuf en rythmologie et stimulation ?



→ F. EXTRAMIANA  
Service de Cardiologie,  
Hôpital Bichat, PARIS.

**L**e nombre croissant de revues de cardiologie et de numéros publiés ainsi que les apports saisonniers des grands congrès internationaux aboutissent à une quantité d'informations difficile à gérer au quotidien. Faire un point exhaustif des nouveautés depuis 1 an est une gageure. Sélectionner ce qui paraît le plus important est forcément empreint de subjectivité. Je vous propose donc une sélection de ce qui m'est apparu intéressant, classée par pathologie et par technique.

## Fibrillation atriale

La fibrillation atriale (FA) a été l'objet de nombreuses publications de recommandations européennes (2010, 2012, 2013) et nord-américaines (début 2014). S'il n'y a pas eu de grandes nouveautés sur le plan du traitement antiarythmique préventif de la récurrence de la FA, il en va autrement pour le contrôle de la fréquence et la prise en charge du risque thromboembolique.

### 1. Peut-on encore utiliser la digoxine pour ralentir la réponse ventriculaire en FA ?

La digitale est la drogue la plus ancienne pour ralentir la réponse ventriculaire en FA. Et cette année, la polémique sur sa sécurité a été particulièrement virulente (**tableau I**). La dernière étude publiée [1] est une cohorte taïwanaise de 38 898 patients sous digitaliques avec

un groupe contrôle de 168 678 sujets. Après un suivi de près de 5 ans, le traitement par digoxine est associé à un surrisque de décès de plus de 10 % (HR ajusté: 1,12; IC 95 % : 1,10-1,14). Cependant, les auteurs reconnaissent que le dessin de l'étude est associé à un certain nombre de biais et qu'une étude randomisée est nécessaire pour conclure définitivement.

La pertinence de cette remarque méthodologique est renforcée par une revue et méta-analyse publiée dans le *British Medical Journal* [2]. Cette étude remarquable montre que l'augmentation de la

mortalité associée à la digoxine est positivement corrélée avec les biais d'étude (**fig. 1**). Et cette surmortalité n'est pas observée dans les études randomisées. Il semble donc que les médecins aient tendance à prescrire la digoxine aux patients les plus à risque, créant ainsi un "facteur de confusion par l'indication du traitement". Les auteurs concluent qu'il n'y a pas suffisamment de données pour savoir si la digoxine, prescrite pour ralentir

Type d'étude	Référence	Mortalité digoxine vs placebo	n
AFFIRM (tous patients)	<i>Circulation</i> , 2004; 109:1509-1513.	HR = 1,50 IC 99 % : 1,18-1,89	
AFFIRM (insuffisants cardiaque)	<i>Eur Heart J</i> , 2013; 34:1481-1488.	EHR = 1,41 IC 95 % : 1,09-1,84	
RACE II	<i>Heart Rhythm</i> , 2014; 11:1543-1550.	HR = 0,97 IC 95 % : 0,62-1,52	608
Score de propension (IC apparié)	<i>Am J Cardiol</i> , 2014; 114:401-406.	HR = 1,14 IC 95 % : 1,10-1,17	
Méta-analyse (insuffisants cardiaques)	<i>J Cardio Vasc Pharm</i> , 2015; 66:270-275.	HR = 1,20 IC 95 % : 1,07-1,34	302 738
Méta-analyse	<i>Am J Cardiol</i> , 2015; 115:901-906.	HR = 1,21 IC 95 % : 1,12-1,30	318 191
Méta-analyse (insuffisants cardiaques)	<i>Eur Heart J</i> , 2015; 36:1831-1838.	HR = 1,14 IC 95 % : 1,06-1,22	91 379
Registre prospectif (propension)	<i>J Am Coll Cardiol</i> , 2015; 65:2691-2698.	HR = 1,05, NS (IC) HR = 1,99 (non IC)	9 619

**TABEAU I :** Différentes études évaluant l'effet sur la mortalité de la digoxine prescrite pour ralentir la réponse ventriculaire en FA.

# L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

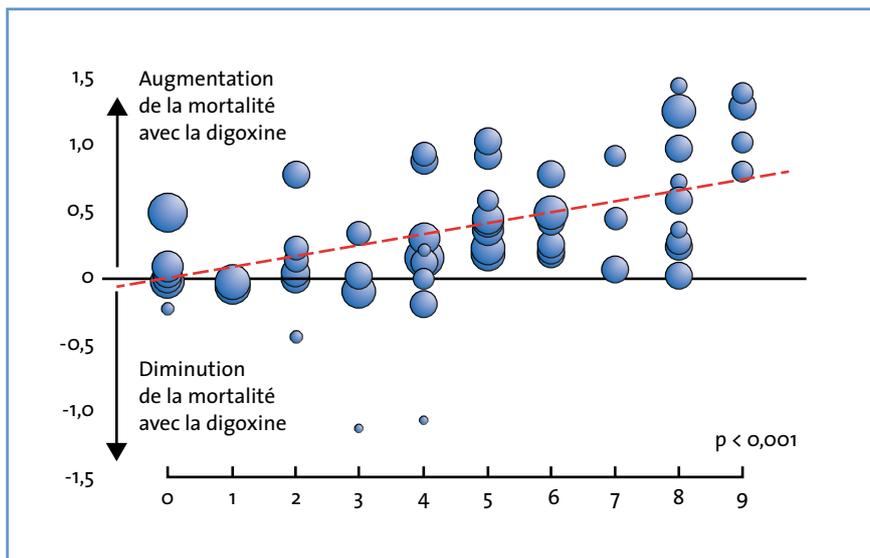


FIG. 1: Relation entre niveau de biais des études et effets de la digoxine sur la mortalité (d'après [2]).

tir la fréquence en FA, a un effet positif ou négatif sur la mortalité et sur les hospitalisations. On peut donc encore prescrire la digoxine dans cette indication, mais il n'est pas certain que cela soit utile. Il est même possible que cela soit néfaste. Il est en revanche probable que cette polémique continuera en 2016.

## 2. Quid des bêtabloquants chez l'insuffisant cardiaque en FA ?

Les bêtabloquants, prescrits pour ralentir la fréquence en FA, ont quant à eux un effet positif sur la mortalité (fig. 2) [1]. Il est encore moins nécessaire de rappeler leur effet de diminution de la mortalité dans l'insuffisance cardiaque. Dans un monde parfait, les 2 notions ci-dessus devraient suffire pour penser que les bêtabloquants sont le traitement de choix pour ralentir la réponse ventriculaire en FA chez l'insuffisant cardiaque. Cependant, une méta-analyse basée sur des données individuelles publiée dans le *Lancet* [3] nous rappelle qu'une hypothèse déductive ne fait pas une bonne preuve.

Dans cette analyse, le fait d'avoir été randomisé dans le groupe bêtabloquant

était associé à une diminution de plus de 20 % de la mortalité chez les patients en rythme sinusal (HR: 0,79; IC 95 % : 0,67-0,80;  $p < 0,001$ ), mais pas chez les patients en FA (HR: 0,97; IC 95 % : 0,89-1,14;  $p = 0,73$ ). Cette absence de bénéfice pour les patients en FA était retrouvée dans tous les sous-groupes analysés. D'autres études trouvent cependant un

bénéfice significatif aux bêtabloquants dans cette indication [4]. Une nouvelle polémique est donc née. Mais, compte tenu des doutes concernant la digoxine discutés plus haut, il paraît difficile, pour le moment, de ne plus prescrire de bêtabloquants aux patients insuffisants cardiaques en FA.

## 3. To bridge or not to bridge ?

Nous avons tous appris à faire des relais (*bridge* des Anglo-Saxons) d'anticoagulation (AVK vers héparines de bas poids moléculaire ou non fractionnées) avant un geste potentiellement hémorragique chez les patients avec une FA sous anticoagulants au long cours.

L'étude BRIDGE [5] a randomisé 1884 patients en relais ou sans relais anticoagulant. Il faut noter que les patients avec une valve mécanique ou un AVC/AIT ou une hémorragie majeure récents, une insuffisance rénale sévère, une thrombopénie ou certains types de chirurgie, étaient exclus de l'étude.

Les patients sans relais ont eu autant d'accidents emboliques (0,4 % sans relais

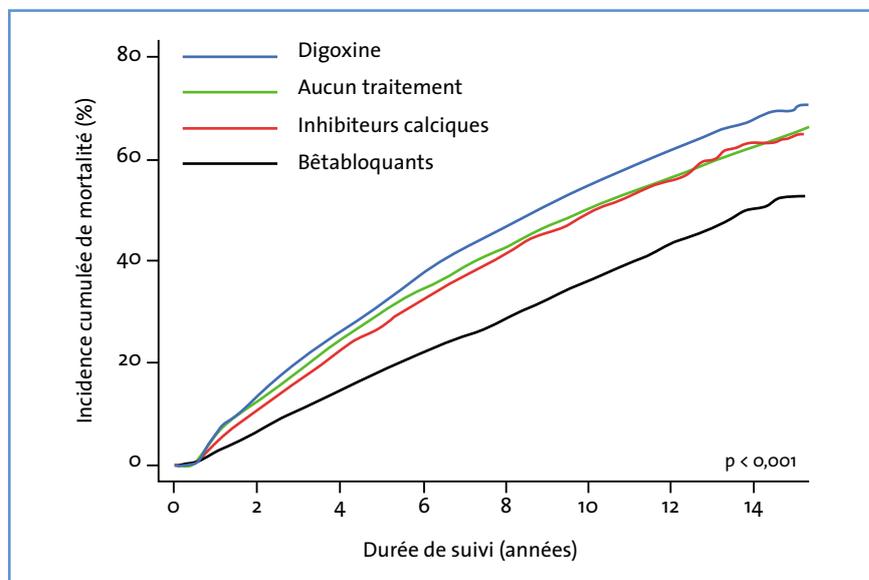


FIG. 2: Effet du type de traitement sur la mortalité (d'après [1]).

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

Compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription des anticoagulants oraux non AVK n'est préconisée qu'en 2<sup>ème</sup> intention, à savoir dans les cas suivants :

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



**LA CONFIANCE  
VIENT DE  
L'EXPÉRIENCE**

VOYAGE  
EN ITALIE

MARIAGE  
DE MON FILS

MON  
ANNIVERSAIRE

ALLER  
AU THÉÂTRE

**Pradaxa**<sup>®</sup>  
dabigatran etexilate

**Une protection démontrée**



Les mentions légales sont accessibles sur la base de données publique des médicaments  
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>  
ou scannez le code ci-contre.

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

versus 0,3 % avec relais ; p de non-infériorité = 0,01), mais significativement moins de complications hémorragiques majeures (1,3 % vs 3,2 % ; p = 0,005) et mineures (12,0 % vs 20,9 % ; p < 0,001). Il ne faut donc pas faire de relais anticoagulant chez les patients avec les caractéristiques de ceux inclus dans cette étude. L'étude BRIDGE, qui correspond à un haut niveau de preuve, valide donc une modification de pratique déjà entrée dans les habitudes et sera sans nul doute reprise dans les futures recommandations des sociétés savantes.

#### 4. Une alternative aux anticoagulants en prévention du risque thromboembolique associé à la FA ?

L'auricule gauche est la localisation principale des thrombi observés chez les patients avec une FA. La fermeture mécanique percutanée de l'auricule gauche a été proposée pour diminuer ce risque embolique associé à la FA. Parmi les systèmes disponibles, le système Watchman (Boston Medical) a été évalué en comparaison aux AVK dans plusieurs études et une méta-analyse de ces études a été publiée en 2015 [6]. Il en ressort que le nombre d'AVC ou embolies systémiques n'est pas significativement différent (HR : 0,79 ; p = 0,22) dans les 2 groupes (Watchman vs AVK). Cette équivalence est la résultante, à la fois d'une augmentation des AVC emboliques ou embolies systémiques (HR : 1,95 ; p = 0,05) et d'une diminution des AVC hémorragiques (HR : 0,22 ; p = 0,002) dans le groupe Watchman. La proportion d'hémorragies majeures était identique dans les 2 groupes et on notait une tendance non significative à une diminution de la mortalité globale dans le groupe Watchman.

Ces résultats sont donc encourageants. Faut-il d'ores et déjà proposer une fermeture de l'auricule gauche en alternative aux AVK ? Il est probablement encore trop tôt pour répondre. En revanche, ces résultats renforcent le

rationnel d'utilisation de ces systèmes chez les patients à haut risque thromboembolique associé à la FA et avec une contre-indication aux anticoagulants. On peut espérer que cette dernière stratégie, qui manque pour le moment de preuves de haut niveau, sera validée par des études randomisées dans les prochaines années.

### Rythmes réciproques et voies accessoires

Dans la terminologie des rythmologues, le rythme réciproque (RR) correspond à une réentrée soit intranodale (AVNRT pour *AtrioVentricular Nodal Reentrant Tachycardia*), soit une réentrée utilisant une voie accessoire (AVRT pour *AtrioVentricular Reentrant Tachycardia*). Ces RR, souvent improprement appelés "tachycardie jonctionnelle", sont responsables de la symptomatologie de Bouveret. Ils sont fréquents et souvent très récidivants. Pourtant, il est rare que le RR fasse la une des publications. Je profite donc de l'occasion pour souligner ici trois données récentes importantes.

#### 1. De nouvelles manœuvres vagales plus efficaces

Les manœuvres vagales classiques permettent la réduction du RR dans seulement 5 à 20 % des cas. Une équipe anglaise vient de publier les résultats obtenus avec une manœuvre de Valsalva modifiée [7]. Cette étude randomisée (REVERT) a comparé un Valsalva standardisé seul ou associé à des modifications posturales. Plutôt qu'une longue description, vous pouvez voir les différentes manœuvres en vidéo sur l'article du *Lancet* publié en ligne (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673615614854>). Avec l'ajout de la modification posturale, le retour en rythme sinusal est obtenu chez 43 % des patients alors que le Valsalva seul ne permet une régularisation que chez

17 % des patients (*odds ratio* ajusté : 3,7 ; IC 95 % : 2,3-5,8 ; p < 0,0001). Il n'y a pas d'effet secondaire notable. Il s'agit donc d'une méthode à tester et à enseigner à nos patients.

#### 2. Un inhibiteur calcique en spray nasal

Une autre façon de réduire les rythmes réciproques est en phase 2 d'évaluation. Il s'agit d'un inhibiteur calcique à durée de vie très brève et administrable par voie nasale [8]. Nous verrons très prochainement si l'efficacité de cette drogue est confirmée. Si cela était le cas, les nouvelles manœuvres de Valsalva et ce type de médicament pourraient aboutir à une diminution des indications de l'ablation des rythmes réciproques...

#### 3. Les recommandations 2015 de l'AHA

Les précédentes recommandations AHA/ESC sur le sujet dataient de 2003. Les nouvelles de 2015 [9] précisent l'attitude à avoir chez les patients porteurs d'une préexcitation ventriculaire. L'ablation des voies accessoires symptomatiques (rythme réciproque ou responsable de syncope ou de mort subite par conduction ventriculaire très rapide d'une arythmie atriale) est une indication de classe I.

En cas de préexcitation asymptomatique, il y a indication à réaliser une exploration électrophysiologique endocavitaire (classe IIa) et une indication (également de classe IIa) à ablater la voie accessoire si l'intervalle RR minimum en FA est < 250 ms, la période réfractaire antérograde de la voie accessoire < 240 ms ( $\leq$  240 ms dans les recommandations européennes [10]), en présence de plusieurs voies accessoires ou encore en cas de rythme réciproque soutenu déclenchable [9]. Cela correspond à notre attitude et à celle de nombreux centres, mais il est bien que cela figure maintenant dans les recommandations.

## Arythmies ventriculaires

### 1. De nouvelles recommandations pour la cardiomyopathie hypertrophique, la dysplasie arythmogène du ventricule droit et la mort subite

L'année a été riche en nouvelles recommandations avec, chaque fois, de très longs articles à lire et à digérer. Les recommandations européennes sur la cardiomyopathie hypertrophique (CMH) ont, bien entendu, un chapitre important sur la prévention du risque de mort subite associé à cette pathologie [11]. Ce n'est ici pas le lieu pour lister toutes ces recommandations qui peuvent être trouvées en libre accès *via* Pubmed ou sur le site de la Société européenne de cardiologie. Mais un des éléments les plus marquants, pour le rythmologue, est la recommandation d'utiliser le calculateur de risque de mort subite (accessible en ligne <http://www.doc2do.com/hcm/webHCM.html>) pour déterminer le niveau d'indication à l'implantation d'un défibrillateur automatique en prévention primaire. Ce calculateur est basé sur une modélisation complexe qui fait déjà l'objet de nombreuses critiques. Il est vrai qu'un résultat de risque de mort subite à 5 ans rendu avec une précision au 100<sup>e</sup> de pourcentage peut prêter à sourire. Si ce score ne prétend pas être parfait, il a cependant été montré qu'il était meilleur (ou moins mauvais) que le score utilisé jusque-là. Ce score changera très probablement dans l'avenir. Cela n'empêche pas de l'utiliser pour ce qu'il est, c'est-à-dire une aide à la décision médicale, éventuellement en association avec l'ancien score, et non pas comme une injonction à implanter un DAI.

Le traitement de la dysplasie/cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit (DVDA) est difficile et était jusqu'ici assez peu codifié. La "task force" internationale qui avait publié en 1994 et 2010 des consensus pour le diagnostic de cette pathologie vient de

publier un nouveau consensus cette fois-ci pour le traitement [12]. La prise en charge de la DVDA va des médicaments à la transplantation cardiaque, en passant par l'ablation et le DAI.

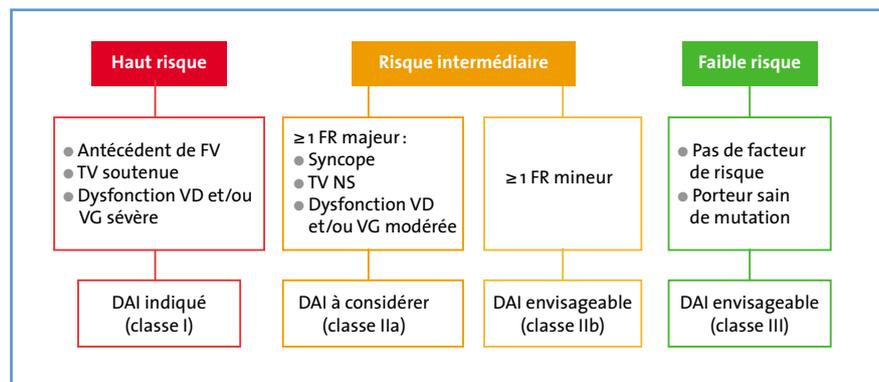
Le consensus insiste sur le rôle du traitement bêtabloquant dans cette pathologie. Les bêtabloquants ont une indication de classe I chez les patients avec des tachycardies ventriculaires, des chocs appropriés par leur DAI, mais également chez ceux qui ont des chocs inappropriés en raison de tachycardie sinusale, supraventriculaire, FA, flutter atrial avec réponse ventriculaire rapide. Cependant, le traitement bêtabloquant doit également être envisagé chez tous les patients atteints de DVDA, et cela même en l'absence d'arythmie ventriculaire (classe IIa). En revanche, la *task force* ne recommande pas les bêtabloquants en prophylactique chez les patients porteurs de mutation mais phénotypiquement non atteints (classe III).

La décision d'implantation d'un défibrillateur est facile en prévention secondaire : après un épisode de mort subite, en présence de TV soutenues ou d'altération sévère de la fonction ventriculaire droite et/ou gauche (indication de classe I). La décision est plus difficile en prévention primaire. Les experts sont d'accord sur le fait que la survenue d'une syncope, de TV non soutenues et

d'une altération modérée de la fonction ventriculaire droite (entre 36 et 40 %) et/ou gauche (entre 36 et 45 %) sont des facteurs de risque qualifiés de "majeurs". En présence d'un (ou plus) de ces facteurs de risque majeurs, la majorité des experts pensent qu'il y a alors une indication de DAI (classe IIa). Il existe de nombreux autres facteurs de risque, qualifiés de mineur, dont la présence peut faire discuter le DAI (classe IIb). En revanche, en l'absence de facteur de risque et chez les patients porteurs de mutation phénotypiquement sains, il ne faut pas proposer de DAI (classe III) (**fig. 3**).

La *task force* ne fera pas forcément consensus. En effet, il n'est pas certain, par exemple, qu'un triplé ventriculaire isolé soit une bonne indication de DAI. De plus, le niveau de preuve est le plus souvent assez faible. Ce consensus n'a pas une force équivalente à des recommandations, mais reste néanmoins un progrès.

L'ESC a publié cet été une mise à jour européenne des recommandations nord-américaines de 2006 spécifiques pour la prise en charge des patients avec des arythmies ventriculaires et pour la prévention de la mort subite [10]. Ce texte reprend, pathologie par pathologie, les aspects rythmiques ventriculaires des différentes recommandations spéci-



**FIG. 3 :** Indication du défibrillateur dans la dysplasie arythmogène du ventricule droit (d'après référence [12]).

# L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

fiques et les complète par le consensus des experts du consensus *ad hoc*. Cette initiative a pour avantage de regrouper l'ensemble des données dans un seul document. Cependant, dans la mesure où cette dernière publication amène quelques différences et nouveautés, il y a un risque de confusion.

## 2. Améliorer la survie en cas d'arrêt cardiaque et diminuer l'impact de la mort subite en population générale

Afin de favoriser la réalisation des manœuvres de réanimation par les témoins d'arrêt cardiaque extrahospitalier, le massage cardiaque sans ventilation est la technique maintenant recommandée. Une équipe japonaise a évalué les conséquences, au niveau de l'ensemble du Japon, de cette modification de recommandation [13]. Les auteurs observent, entre 2005 et 2012, une augmentation de la proportion des arrêts cardiaques pour lesquels des manœuvres de réanimation ont été débutées par les témoins de l'accident avant l'arrivée des secours (de 34,6 à 47,3 % ;  $p$  de tendance < 0,001). Cette augmentation semble suivre celle de la réanimation sans ventilation (de 17,4 à 39,3 % ;  $p$  de tendance < 0,001). Plus marquant encore, l'incidence de survie avec un pronostic neurologique favorable est passé sur la même période de 9,0 à 43,6 % ( $p$  de tendance < 0,003). Cette belle étude semble donc valider, à l'échelle d'un pays, l'intérêt de la réanimation simplifiée avec massage cardiaque sans ventilation.

Un autre point critique pour améliorer la survie en cas d'arrêt cardiaque est, bien entendu, l'accès à la défibrillation précoce. Une étude menée en Caroline du Nord montre que seuls 8 % des patients bénéficient d'une défibrillation dans les 5 premières minutes [14]. Les témoins ont débuté la réanimation dans 49 % des cas, mais défibrillé le patient dans seulement 13,4 %. Pourtant, la probabilité de survie est très dépendante du moment de

la défibrillation (59,1 % si défibrillation < 2 mn, 38,5 % si entre 2 et 5 mn, 33,1 % si entre 5 à 10 mn et 13,2 % si la défibrillation est délivrée au-delà de 10 mn). Les auteurs concluent sur l'importance d'améliorer l'accès à la défibrillation.

Une des façons de le faire serait d'améliorer la disponibilité des défibrillateurs, en particulier dans les endroits où il y a le plus d'arrêts cardiaques. Le centre d'expertise de la mort subite a évalué la "topographie" de l'arrêt cardiaque en dehors du domicile à Paris [15]. Les auteurs ont ainsi pu montrer que la survenue d'arrêt cardiaque était fortement associée aux flux de populations mais pas à la densité de population. En particulier, les gares SNCF et leur environnement proche, qui ne représentent que 0,75 % du territoire, concentrent 12 % des arrêts cardiaques. Ce surrisque dans les gares reste significatif en analyse multivariée tenant compte du flux de population (*odds ratio*: 3,80; IC 95 % : 2,66-5,36 ;  $p$  < 0,0001). Ce surrisque reste à expliquer, mais c'est certainement là qu'il faut mettre des défibrillateurs à disposition du public.

En amont de la catastrophe, l'idéal serait de prévenir la survenue de la mort subite. Le sauna pourrait-il être une solution ? Une équipe finlandaise a suivi prospectivement 2 315 hommes âgés de 42 à 60 ans pendant plus de 20 ans et a évalué l'impact de la fréquence et de la durée du sauna sur les mortalités subite, cardiovasculaire et globale [16]. Ils trouvent que, par rapport à une référence d'une séance hebdomadaire, 2 ou 3 séances sont associées à une diminution du risque de mort subite de 22 % (HR: 0,78 ; IC 95 % : 0,18-0,75) et 4 à 7 séances hebdomadaires à une diminution de 63 % (HR = 0,37 ; IC 95 % : 0,18-0,75). Un "effet dose" similaire est observé avec la durée des séances de sauna. Ces résultats sont ajustés pour les facteurs de risque connus. Cependant, les auteurs reconnaissent que ce type d'étude observationnelle ne peut pas établir un lien de

causalité. Il faudra donc d'autres études avant de demander le remboursement du sauna par la Sécurité sociale...

## Ablation de la fibrillation atriale

Il est maintenant parfaitement établi que l'ablation est la manière la plus efficace d'obtenir le maintien en rythme sinusal. Il est cependant clair que les résultats de l'ablation ne sont pas optimaux et qu'il y a un besoin d'amélioration de l'efficacité et de la sécurité de ces procédures. Un certain nombre de pistes explorées ont été publiées récemment.

### 1. Radiofréquence ou cryothérapie ?

Ces deux énergies sont présentées comme concurrentes, surtout par leurs constructeurs. Nous avons maintenant une étude prospective randomisée comparant les 2 énergies pour l'ablation de la FA paroxystique. L'étude de non-infériorité FREEZE AF [17] a inclus 315 patients. Le taux de succès était comparable entre les 2 techniques (70,7 % en radiofréquence et 73,6 % avec le cryoballon ( $p$  de non-infériorité < 0,001). La proportion de reprises nécessaires pour obtenir ces taux de succès était comparable dans les 2 groupes (19,5 % en RF vs 19,9 % en cryothérapie ;  $p$  = 0,933). Le taux de complication pour la première procédure était plus élevé avec la cryothérapie (12,2 % vs 5 % en radiofréquence ;  $p$  = 0,002) essentiellement en raison des paralysies phréniques observées uniquement en cryothérapie. Le bon choix est donc celui que préfère l'opérateur.

### 2. Quels objectifs d'ablation pour une FA persistante ?

Les taux de succès de l'ablation sont moins bons en cas de FA persistante. Les études initiales avaient suggéré que la modification du substrat, en plus de l'isolation des veines pulmonaires, permettrait d'améliorer l'efficacité de la pro-

cédure. Trois stratégies d'ablation ont été comparées et les résultats publiés dans le *New England Journal of Medicine* [18]. Il s'agit d'une étude randomisée avec un groupe isolation des veines pulmonaires seule, un groupe isolation des veines pulmonaires + ablation de potentiels fragmentés et un groupe isolation des veines pulmonaires + ablation d'une ligne du toit de l'oreillette gauche et de l'isthme mitral. Après un suivi de 18 mois, l'absence de récurrence de FA était observée chez 59 %, 49 % et 46 % respectivement dans les 3 groupes ( $p = 0,15$ ). Les auteurs concluent donc que l'ablation des potentiels fragmentés ou l'ajout de lignes n'améliorent pas le taux de succès de la procédure. Il est cependant possible que ce résultat global ne soit pas vérifié chez un patient donné. Cette étude souligne surtout notre manque de compréhension des mécanismes du maintien de la FA.

### 3. Ablation chirurgicale de la FA persistante ou persistante de longue durée

La FA persistante du valvulaire mitral est probablement la plus difficile à traiter et est très souvent tolérée par abandon. La chirurgie a été proposée comme une solution efficace mais rarement testée de manière rigoureuse. Dans une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* [19], 260 patients opérés de la valve mitrale ont été randomisés pour avoir ou pas une ablation chirurgicale épicaudique de la FA pendant l'intervention. L'ablation augmente la probabilité d'être en rythme sinusal à 6 mois et 1 an (63,2 % dans le groupe ablation *versus* 29,4 % dans le groupe contrôle,  $p < 0,001$ ). Ce résultat a un effet non significatif sur la mortalité (6,8 % dans le groupe ablation *versus* 8,7 % dans le groupe contrôle (HR: 0,76; IC95 % : 0,32-1,84;  $p = 0,55$ )). Il n'y a pas de différence entre les 2 groupes pour les effets secondaires graves mais une nécessité de plus d'implantation de *pacemaker* dans le groupe ablation (21,5 *versus* 8,1 pour 100 patients-années,  $p = 0,01$ ).

L'ablation chirurgicale de la FA est donc efficace. Il reste à mieux préciser la technique d'ablation chirurgicale à la fois la plus efficace et permettant d'éviter de devoir implanter un *pacemaker*.

## Pacemakers et défibrillateurs

Le monde du "device" est de façon inhérente celui de l'innovation technologique. Cette année a été riche en validation de leur intérêt et de leur mise à disposition de nos patients.

### 1. Le *pacemaker* sans sonde

Ce concept n'est pas de cette année, mais il en manquait une véritable évaluation. L'étude LEADLESS II, présentée à l'ESC et publiée dans le *New England Journal of Medicine* [20], a donc fait beaucoup de bruit. Dans cette étude multicentrique, le *pacemaker* sans sonde (fig. 4) a pu être implanté chez plus de 500 patients (95,8 % de succès d'implantation). Le critère de succès de la prothèse était défini par un seuil de stimulation  $\leq 2,0$  V pour 0,4 ms et un recueil  $\geq 5,0$  mV six mois après l'implantation. Ces critères ont été obtenus dans 90 % des cas. Le taux de complication à 6 mois était de 6,7 % avec 1,7 % de déplacement, 1,3 % de perforation cardiaque et 1,3 % d'élévation de seuil nécessitant un remplacement. Ces résultats font du *pacemaker* sans sonde une solution thérapeutique envi-

sageable. Il faudra probablement encore des améliorations technologiques et des comparaisons avec le *pacemaker* traditionnel avant une large diffusion.

### 2. Prévenir la FA par un *pacemaker*

Ce concept ancien a buté à de nombreuses reprises sur les résultats négatifs des études randomisées. Les auteurs de l'étude MINERVA [21] avaient donc pris un risque important. Il s'agit d'une étude réalisée chez des patients avec un antécédent de tachyarythmie atriale et un *pacemaker* dont le réglage a été randomisé en 3 groupes :

- stimulation double chambre DDDR conventionnelle ( $n = 385$ );
- mode MVP (préservation de la conduction atrioventriculaire spontanée) ( $n = 398$ );
- ou MVP + stimulation anti-tachycardie atriale ( $n = 383$ ).

Après 2 ans de suivi, l'incidence de FA persistante ou permanente était de 26 % (IC 95 % : 22 %-31 %) dans le groupe DDDR, 25 % (IC 95 % : 21 %-30 %) dans le groupe MVP. Cette incidence était significativement diminuée dans le groupe stimulation anti-tachycardie (15 % ; IC 95 % : 2 %-20 % ;  $p < 0,001$  vs DDDR et  $p = 0,002$  vs MVP). Il s'agit là d'un résultat très positif. Il va falloir sélectionner les patients qui pourraient en bénéficier et il conviendra également de voir si ce bénéfice se maintient à plus long terme.



FIG. 4: *Pacemaker* sans sonde : marque Medtronic à gauche, Saint Jude Medical à droite.

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

### 3. Le défibrillateur implantable sous-cutané

Le recul avec ce système est maintenant plus important. Les dernières données publiées [22] concernent 882 patients suivis pendant  $651 \pm 345$  jours. 59 patients ont eu 111 TV/FV spontanées. Parmi ces épisodes, 90,1 % ont été réduits par le 1<sup>er</sup> choc et 98,2 % à l'issue des 5 chocs possibles. Le taux de choc inapproprié est de 13,1 % à 3 ans. Le taux de complication était de 11,1 % à 3 ans mais sans rupture de sonde ou endocardite.

Ce système est maintenant à maturité et vient d'entrer dans les recommandations de l'ESC [11]. Le défibrillateur sous-cutané doit désormais être considéré comme une alternative au DAI classique intracardiaque chez les patients ayant une indication à un défibrillateur mais sans indication à une stimulation cardiaque, à une resynchronisation ou encore à de la stimulation anti-tachycardie (classe IIa). Il peut être envisagé (classe IIb – avis d'expert) lorsque l'accès veineux est compliqué, après une infection de matériel endovasculaire ou encore chez les sujets jeunes qui auront une indication à un défibrillateur pendant de nombreuses années. Le nombre d'implantations de ce défibrillateur sous-cutané est déjà en forte augmentation en France.

### 4. Le défibrillateur portable

Le défibrillateur portable ("*Life Vest*") permet, sans matériel implanté, de défibriller un patient sans aucune aide extérieure (fig. 5). Le registre WEARIT-II [23] a permis de suivre 2 000 patients équipés avec ce système pendant une durée médiane de 3 mois. 120 épisodes de TV/FV soutenues ont été enregistrés chez 41 patients (2 %), dont 54 % ont reçu un choc approprié. Dix patients (0,5 %) ont reçu un choc inapproprié. À l'issue de la période avec le défibrillateur portable, 42 % des patients ont eu un DAI. Ce système permet donc de prévenir des morts subites rythmiques sans avoir à implanter un grand nombre de patients chez lesquels l'amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche rendrait cette implantation inutile. L'utilisation de défibrillateur "*wearable*" (portable comme un vêtement), est depuis cet été dans les recommandations sur la prévention de la mort subite [11]. C'est une recommandation de classe IIb – niveau de preuve C, pour les patients adultes avec une dysfonction ventriculaire gauche, un risque de mort subite pendant une période limitée et qui ne sont pas candidats à un DAI [11].

La "*Life Vest*" peut ainsi être proposée en pont vers la transplantation, en atten-

dant une implantation endovasculaire (par exemple après une endocardite), dans la cardiomyopathie du *post-partum*, après une myocardite aiguë ou encore dans les suites d'un infarctus du myocarde ou dans les premiers mois qui suivent la découverte d'une cardiomyopathie dilatée. Cette nouvelle possibilité thérapeutique est prise en charge par la Sécurité sociale pour certaines indications depuis cette année.

### Conclusion

Cette année passée a été riche en rythmologie, avec des remises en cause de connaissances qui paraissaient solides, des nouveautés thérapeutiques, plusieurs mises à jour de recommandations des sociétés savantes et des validations d'innovations technologiques.

Souhaitons que la prochaine année poursuive et amplifie le dynamisme de la rythmologie!

### Bibliographie

1. CHAO TF, LIU CJ, TUAN TC *et al.* Rate-Control Treatment and Mortality in Atrial Fibrillation. *Circulation*, 2015;132:1604-1612.
2. ZIFF OJ, LANE DA, SAMRA M *et al.* Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*, 2015;351:h4451.
3. KOTCHA D, HOLMES J, KRUM H *et al.* Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of  $\beta$  blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*, 2014;384:2235-2243.
4. LI SJ, SARTIPY U, LUND LH *et al.* Prognostic Significance of Resting Heart Rate and Use of  $\beta$ -Blockers in Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Findings From the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail*, 2015;8:871-879.
5. DOUKETIS JD, SPYROPOULOS AC, KAAZT S *et al.* BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2015; 373:823-833.



FIG. 5: Défibrillateur temporaire portable.

# 7 milliards de personnes dans le monde. Pour nous, chacune est importante.

« Chez Mylan, nous travaillons  
chaque jour pour donner  
accès à des soins de qualité  
aux 7 milliards d'individus  
dans le monde, une  
personne après l'autre. »



Heather Bresch, PDG, Mylan

**Une meilleure santé**  
pour **un monde meilleur**  
**7Mrd:1**

Chez Mylan, nous considérons que chaque médicament doit toujours être de qualité.

Nos médicaments génériques ont la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et une bioéquivalence démontrée par rapport aux médicaments d'origine.

Et nous nous engageons à choisir les excipients limitant au maximum les risques d'intolérance.

Pour en savoir plus, consultez le site [Mylanmondemeilleur.fr](http://Mylanmondemeilleur.fr)

\*voir c'est croire

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

6. HOLMES DR, DOSHI SK, KAR S *et al.* Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:2614-2623.
7. APPELBOAM A, REUBEN A, MANN C *et al.* REVERT trial collaborators. Postural modification to the standard Valsalva manoeuvre for emergency treatment of supraventricular tachycardias (REVERT): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2015 Aug 24. pii: S0140-6736(15)61485-4.
8. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02296190>
9. PAGE RL, JOGLAR JA, CALDWELL MA *et al.* 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2015 Sep 23. pii: 10.1161/CIR.0000000000000311. [Epub ahead of print].
10. PRIORI SG, BLOMSTRÖM-LUNDQVIST C, MAZZANTI A *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*, 2015 Aug 29. pii: ehv316. [Epub ahead of print].
11. ELLIOTT PM, ANASTASAKIS A, BORGER MA *et al.* 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2014;35:2733-2779.
12. CORRADO D, WICHTER T, LINK MS *et al.* Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Circulation*, 2015;132:441-453.
13. IWAMI T, KITAMURA T, KIYOHARA K *et al.* Dissemination of Chest Compression-Only Cardiopulmonary Resuscitation and Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circulation*, 2015;132:415-422.
14. HANSEN CM, KRAGHOLM K, GRANGER CB *et al.* The role of bystanders, first responders, and emergency medical service providers in timely defibrillation and related outcomes after out-of-hospital cardiac arrest: Results from a statewide registry. *Resuscitation*, 2015;96:303-309.
15. MARIJON E, BOUGOUIN W, TAFFLET M *et al.* Population movement and sudden cardiac arrest location. *Circulation*, 2015;131:1546-1554.
16. LAUKKANEN T, KHAN H, ZACCARDI F *et al.* Association between sauna bathing and fatal cardiovascular and all-cause mortality events. *JAMA Intern Med*, 2015;175:542-548.
17. LUIK A, RADZEWITZ A, KIESER M *et al.* Cryoballoon Versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority FreezeAF Study. *Circulation*, 2015;132:1311-1319.
18. VERMA A, JIANG CY, BETTS TR *et al.* STAR AF II Investigators. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2015;372:1812-1822.
19. GILLINOV AM, GELIJNS AC, PARIDES MK *et al.* CTSN Investigators. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med*, 2015;372:1399-1409.
20. REDDY VY, EXNER DV, CANTILLON DJ *et al.* LEADLESS II Study Investigators. Percutaneous Implantation of an Entirely Intracardiac Leadless Pacemaker. *N Engl J Med*, 2015;373:1125-1135.
21. PADELETTI L, PÜRERFELLNER H, MONT L *et al.* MINERVA Investigators. New-generation atrial antitachycardia pacing (Reactive ATP) is associated with reduced risk of persistent or permanent atrial fibrillation in patients with bradycardia: Results from the MINERVA randomized multicenter international trial. *Heart Rhythm*, 2015;12:1717-1725.
22. BURKE MC, GOLD MR, KNIGHT BP *et al.* Safety and Efficacy of the Totally Subcutaneous Implantable Defibrillator: 2-Year Results From a Pooled Analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:1605-1615.
23. KUTYIFA V, MOSS AJ, KLEIN H *et al.* Use of the Wearable Cardioverter Defibrillator in High-Risk Cardiac Patients: Data from the Prospective Registry of Patients Using the Wearable Cardioverter Defibrillator (WEARIT-II Registry). *Circulation*, 2015. pii: Circulation, 2015;132:1613-1619.

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

[www.realites-cardiologiques.com](http://www.realites-cardiologiques.com)

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

# Quoi de neuf en insuffisance cardiaque ?

## Le LCZ696 : de l'IC systolique à l'ICFEP



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

**L**e LCZ696, dont le nom de baptême sera probablement Entresto, est allé de victoire en victoire ces douze derniers mois dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée (ICFEA), diminuant dans l'étude PARADIGM-HF, par rapport à l'IEC de référence (l'énalapril), la mortalité toutes causes [1], le risque de mort subite [2], la fréquence des réhospitalisations [3], et ce indépendamment de l'âge [4]. Il s'attaque maintenant à son combat le plus difficile, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, au cours de l'essai PARAGON-HF.

Disponible en ATU de cohorte depuis quelques mois en France, commercialisé récemment aux États-Unis, il devrait être mis à disposition du corps médical au cours de l'année à venir, d'abord pour les cardiologues grâce à l'article 48, avec une délivrance dans les pharmacies hospitalières.

L'indication pourrait être :

- soit restreinte, en 2<sup>e</sup> intention, calquée sur ses modalités d'utilisation au cours de l'essai PARADIGM-HF, en remplacement des IEC ou des ARA2 chez les patients demeurant symptomatiques sous traitement médical optimal et n'ayant pas bénéficié de l'effet anti-remodelage de ce traitement, conservant une fraction d'éjection  $\leq 35\%$  et un BNP  $> 100$  pg/mL;
- soit large, en 1<sup>re</sup> intention, en alternative aux IEC.

Le LCZ696 est une molécule duale possédant une double action :

- d'une part, il comprend le sacubitril, un inhibiteur sélectif de la néprilysine, l'endopeptidase neutre, enzyme qui dégrade les peptides natriurétiques (ANP, BNP, CNP), permettant ainsi une augmentation des taux endogènes de ces hormones vasodilatatrices (par un effet médié par la voie du GMP cyclique), natriurétiques, antifibrotiques et antiprolifératives, et réduisant l'hypertrophie ventriculaire. De plus, à la différence de l'omapatrilate, il n'agit pas sur l'aminopeptidase P ;

- d'autre part, il renferme un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2, le valsartan, ce qui permet de diminuer le risque d'effets secondaires par rapport à l'omapatrilate qui agissait comme un IEC et dont le développement a été interrompu en raison du risque d'angioedème lié à l'inhibition de trois enzymes responsables de la dégradation de la bradykinine : l'enzyme de conversion, la néprilysine et l'aminopeptidase P.

L'association d'un inhibiteur du SRAA aux inhibiteurs de la néprilysine est nécessaire du fait de l'augmentation de l'angiotensine 1 et 2 et de l'endothéline qu'ils génèrent, et de leur effet vasoconstricteur en cas d'utilisation isolée.

### Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée : l'étude PARADIGM-HF

C'est le plus grand essai sur le plan numérique réalisé dans l'ICFEA. Pour être inclus, les patients devaient être

stables en stade II à III de la NYHA malgré un traitement par IEC (ou ARA2) et bêtabloquants, présenter une fraction d'éjection ventriculaire gauche  $\leq 35\%$  et un taux de BNP  $\geq 100$  pg/mL en cas d'hospitalisation pour décompensation dans les 12 mois précédents ou un BNP  $\geq 150$  pg/mL dans les autres cas, avoir une PAS  $\geq 95$  mmHg, un DFG  $\geq 30$  mL/mn et une kaliémie  $< 5,4$  mmol/L.

Le protocole comportait d'abord une période de 4 semaines de traitement en simple aveugle par, successivement,  $10 \text{ mg} \times 2$  d'énalapril pendant 15 jours, puis  $100 \text{ mg} \times 2/\text{j}$  de LCZ696 pendant une semaine et  $200 \text{ mg} \times 2/\text{j}$  de LCZ696 pendant une semaine pour s'assurer de la tolérance de ces deux produits, en particulier sur la survenue d'angioedème. À l'issue de cette période, 477 patients (12 %) ont arrêté l'étude pour effets secondaires dominés par une toux, une hyperkaliémie, une altération de la fonction rénale et une hypotension. 8 442 patients ont alors été randomisés pour être traités en double aveugle, soit par énalapril  $10 \text{ mg} \times 2/\text{j}$ , soit par LCZ696  $200 \text{ mg} \times 2/\text{j}$ . Les caractéristiques des patients étaient proches de celles des patients présentant une ICFEA dans le monde réel, en dehors de l'âge plus jeune (64 ans en moyenne), d'une prédo-

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

minance masculine (les femmes représentant seulement 21 % des patients) et de l'origine ethnique (uniquement 5 % de noirs). 71 % des patients étaient en classe NYHA II et ils avaient une PAS en moyenne de 122 mmHg.

À l'issue d'un suivi moyen de 27 mois, les résultats sont sans appel : par rapport à l'énalapril, le LCZ696 diminue significativement (-20 %) le critère primaire du fait d'une réduction de ces deux composants : 20 % pour les décès cardiovasculaires et 21 % pour la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Parmi les critères secondaires, le LCZ696 diminue de 16 % la mortalité totale et améliore le score de qualité de vie du KCCQ, alors qu'il ne diminue ni l'incidence des nouveaux cas de fibrillation atriale, ni le déclin de la fonction rénale. Quant à l'analyse en sous-groupes, elle démontre l'homogénéité de l'effet bénéfique du LCZ696 : celui-ci est similaire, que les patients soient traités (55 %) ou non par ARM. Le LCZ696 est globalement bien toléré, seules les hypotensions symptomatiques ont été plus fréquentes (14 vs 9,2 %), bien que conduisant exceptionnellement à un arrêt du traitement, alors que la toux, une élévation du taux de créatinine ( $\geq 2,5$  g/L) ou une hyperkaliémie ( $\geq 6$  mmol/L) se sont révélés moins fréquentes que dans la prise d'énalapril. Quant aux œdèmes, ils sont restés exceptionnels, aucun ne compromettant la liberté des voies aériennes.

Alors qu'il y a plus de 10 ans, l'omapatrilate avait échoué *versus* le même IEC à démontrer un bénéfice significatif et provoquait même des effets secondaires graves sous forme d'œdèmes, notamment dans la population noire américaine, le LCZ696 s'est révélé plus efficace et mieux toléré que l'énalapril. Comparé à l'IEC de référence à pleine dose, qui diminue déjà de 18 % la mortalité, le LCZ696 a diminué de 20 % la mortalité cardiovasculaire dans une population particulièrement bien traitée

puisque 93 % des patients étaient sous bêtabloquants et 55 % sous ARM.

Les résultats complémentaires récemment publiés [2] portent sur les modes de décès – le LCZ696 réduisant significativement aussi bien les morts subites (-20 %) que les décès par insuffisance cardiaque terminale (-21 %) – et sur la progression de la maladie chez les patients survivants [3]. Le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque est réduit par le LCZ696. En effet, par rapport à l'énalapril, le LCZ696 diminue significativement de 23 % le nombre d'hospitalisations globales pour insuffisance cardiaque (et ce dès le 30<sup>e</sup> jour après la randomisation), de 16 % le taux d'admissions à l'hôpital quelle qu'en soit la cause, de 30 % le nombre de visites aux départements d'urgence pour insuffisance cardiaque et de 18 % le taux d'admissions en soins intensifs. En outre, le LCZ696 réduit significativement de 16 % la nécessité d'une intensification du traitement de l'insuffisance cardiaque, de 31 % le recours aux inotropes intraveineux et de 22 % le taux d'implantation d'un stimulateur multisétaire ou d'une assistance circulatoire ou encore le taux de réalisation d'une greffe cardiaque. L'étude des biomarqueurs de stress et de souffrance myocardique éclaire le mécanisme de ces effets favorables du LCZ696 : les taux de NT-proBNP et de troponine T sont significativement diminués sous LCZ696 par rapport à l'énalapril, tant à court (4 semaines) qu'à moyen terme (8 mois), alors que logiquement les taux de BNP et de GMP cyclique urinaire s'élèvent, conformément aux mécanismes d'action du produit.

Ainsi, par rapport aux IEC, le LCZ696 diminue non seulement le risque de décès, mais également celui d'aggravation de l'insuffisance cardiaque, réduisant la nécessité de recourir aux services de soins d'urgence ou de majorer le traitement, effets suggérant une diminution des coûts de prise en charge. Cette action

bénéfique apparaît précocement, dès le 1<sup>er</sup> mois, se poursuit au long cours et est indépendante de l'âge [4].

### Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : l'étude PARAGON-HF

L'essai PARAGON-HF (en cours de recrutement), dans lequel le LCZ696 est comparé au valsartan, nous informera sur son efficacité dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP, FE > 45 %), les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (première et récurrente) faisant partie du critère principal composite à côté des décès cardiovasculaires. Ses actions vasodilatatrices et natriurétiques, secondaires à la non-dégradation des peptides natriurétiques sous l'effet de l'inhibition de la néprilysine, devraient être bénéfiques au cours de ce syndrome qui est autant une maladie vasculaire que cardiaque, comme le suggèrent les résultats de l'essai de preuve de concept PARAMOUNT. Cette étude a observé, sous l'effet du LCZ696, une diminution du NT-proBNP dans l'ICFEP.

S'il se révélait positif au cours de cet essai, le LCZ696 serait la première molécule à avoir fait la preuve de son efficacité dans l'ICFEP. Son bénéfice dans l'ICFEP étant déjà démontré, le LCZ696 deviendrait alors la pierre angulaire du traitement de l'insuffisance cardiaque. Auparavant, les doutes sur son possible effet d'exacerbation de la maladie d'Alzheimer devront être définitivement levés [5]. En effet, l'inhibition de la néprilysine cérébrale pourrait théoriquement diminuer la dégradation des peptides  $\beta$ -amyloïdes et donc favoriser leur accumulation et leur dépôt. L'essai PARAGON-HF comportera ainsi des questionnaires appréciant la cognition et une étude spécifique devrait être réalisée sur un plus petit nombre de patients présentant une ICFEP comportant une IRM cérébrale. En l'état actuel des connais-

sances, le LCZ696 possède un rapport bénéfice/risque nettement favorable.

## Conclusion

Dans la pratique quotidienne, s'il est utilisé en remplacement des IEC ou des ARA2, le LCZ696 sera débuté à 100 mg  $\times$  2/j au moins 36 heures après la dernière prise du précédent bloqueur du SRA, puis augmenté au bout d'une semaine à 200 mg  $\times$  2/j en l'absence d'hypotension. En revanche, s'il est donné en première intention, un schéma d'administration plus progressif devra être proposé, avec un dosage initial à 50 mg  $\times$  2/j. Dans la mesure du possible, il faudra systématiquement cibler

la dose de 200 mg  $\times$  2/j qui, seule, assure un blocage optimal de la néprilysine. Quant à la surveillance des peptides natriurétiques sous ce traitement, elle devra reposer sur la mesure des taux de NT-proBNP et non de ceux du BNP, qui sont élevés initialement par la prise du produit et ne reflètent plus dès lors l'état hémodynamique du patient.

## Bibliographie

1. McMURRAY JJ, PACKER M, DESAI AS *et al.* PARADIGM-HF investigators and committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 2014;371:993-1004.
2. DESAI AS, McMURRAY JJ, PACKER M *et al.* Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J*, 2015;36:1990-1997.
3. PACKER M, McMURRAY JJ, DESAI AS *et al.* Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*, 2015;131:54-61.
4. JHUND PS, FU M, BAYRAM E *et al.* Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*, 2015;36:2576-2584. pii : ehv330 [Epub ahead of print].
5. VODOVAR N, PAQUET C, MEBAZAA A *et al.* Neprilysin, cardiovascular, and Alzheimer's diseases: the therapeutic split? *Eur Heart J*, 2015;36:902-905.

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

## DYSLIPIDÉMIES

Aujourd'hui,  
un nouvel horizon  
s'ouvre sur la prise en charge

CARD-1144611-0000 - Juillet 2015



# Quoi de neuf dans l'angor stable ?



→ H. DOUARD  
Hôpital cardiologique,  
PESSAC.

**S**i l'année écoulée n'a pas vu d'étude majeure dans le domaine de l'angor stable, des avancées significatives, tant dans le domaine du dépistage que de la prévention, de la correction des facteurs de risque et de la prise en charge interventionnelle, ont affiné ou laissent augurer des changements majeurs dans les modalités de prise en charge des coronaropathies chroniques.

## Choix des techniques de revascularisation

Alors qu'il est généralement accepté que la revascularisation coronaire réduit le risque de mortalité comparée au seul traitement médical dans les syndromes coronaires aigus (SCA), le bénéfice pronostique est bien moins établi pour les patients coronariens chroniques.

Dans les atteintes plus sévères, la chirurgie par pontage améliore la survie, tandis que les bénéfices de l'angioplastie continuent à prêter débat. Aucune des études randomisées angioplastie vs traitement médical n'a montré une amélioration de la survie et les méta-analyses offrent des résultats conflictuels. Ce manque de puissance statistique, favorisé par le bon pronostic spontané de l'angor stable (mortalité de 1 à 2 % selon les registres), est obéré par un nombre important de coronariens orientés secondairement vers la revascularisation et exclut les patients les plus sévères. Les perfectionnements des techniques, tant chirurgicales que celles de l'angioplastie (apport

des *stents* de 3<sup>e</sup> génération et désormais des BVS), associés à une optimisation du traitement médical (anti-ischémique, antiagrégant, correction des facteurs de risque), modifient très rapidement notre spécialité. La *Network meta-analysis* [1], incluant 100 essais thérapeutiques et 93 553 patients, montre l'évolution des bénéfices respectifs des différentes options thérapeutiques. Ainsi, le perfectionnement des matériels d'angioplastie, avec l'apparition des *stents* de 3<sup>e</sup> génération avec polymère résorbable, change considérablement la donne, au point que certains registres laissent à penser qu'y compris dans les atteintes multitronculaires des diabétiques, jusqu'ici préférentiellement orientés vers la chirurgie (FREEDOM), les choses pourraient changer rapidement [2].

Les *stents* totalement résorbables vont très probablement rapidement "exploser" et constituent déjà une révolution. Le recul des premières implantations est maintenant de plus de 5 ans, et de nombreux laboratoires travaillent sur le concept. Celui-ci apparaît extrêmement séduisant dans la mesure où l'on supprime la mise en cage (*caging* des Anglo-Saxons) de l'artère malade, souvent incapable de retrouver des propriétés de vasoreactivité physiologique, comme l'attestent les tests pharmacologiques intracoronaires.

Il reste à apprécier le temps optimal de délivrance du "limus antiprolifératif", le temps de résorption idéal du BVS ainsi que la durée optimale du traitement antiagrégant plaquettaire. La flexibilité

observée lors de la délivrance de ces BVS, respectant les tortuosités originales des artères coronaires, malgré des épaisseurs de maille encore importantes, renforce cette satisfaction d'une thérapeutique plus physiologique.

>>> La dernière grande étude comparant chirurgie et angioplastie chez les patients multitronculaires est l'étude SYNTAX, dont les résultats à 5 ans ont été rapportés [3]. Rappelons que le *stent* de référence était de 1<sup>re</sup> génération (paclitaxel). Les MACE (événements graves cardiaques et cérébraux) étaient plus importants après une angioplastie qu'après un pontage (37,5 vs 24,2 % ;  $p < 0,001$ ). Décès, infarctus et surtout taux de réintervention étaient plus importants après une angioplastie; seuls les taux d'AVC étaient similaires. Chez les patients au score SYNTAX faible (< 22), l'angioplastie fait cependant jeu égal avec la chirurgie.

>>> Autre étude majeure [4] donnant ses résultats à 5 ans: FAME, étude pionnière pour évaluer l'intérêt de la FFR, qui était comparée chez les patients multitronculaires à la simple mesure angiographique (critères morphologiques vs critères fonctionnels). Le résultat initial montrait essentiellement la réduction du nombre

Traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule ou qui reçoivent déjà une statine et de l'ézétimibe.<sup>1</sup>

Un effet bénéfique de LIPTRUZET® ou d'ézétimibe sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré. LIPTRUZET®, n'ayant pas à ce jour démontré un bénéfice clinique en termes de morbi-mortalité, doit être considéré comme un traitement de deuxième intention.<sup>1,2</sup>



# Liptruzet®

(ézétimibe / atorvastatine)

## QUAND IL FAUT ALLER PLUS LOIN CHANGEZ DE DIMENSION

La poursuite et le renforcement des mesures hygiéno-diététiques et la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, diabète, obésité, sédentarité...) sont la première stratégie à mettre en œuvre. Informer les patients du risque d'atteinte musculaire et les inciter à signaler sans délai tout symptôme. Doser la CPK avant traitement dans certains cas (cf. Mises en garde du RCP), et pendant, en cas de symptôme ou signe musculaire.

Faire un bilan hépatique avant le traitement et régulièrement par la suite.

Risque de survenue de diabète : une surveillance clinique et biologique est recommandée chez les patients à risque de survenue d'un diabète.



Avant de prescrire, pour des informations complètes, consulter le RCP disponible sur le site [www.medicaments.gouv.fr](http://www.medicaments.gouv.fr) mais également en flashant sur le QR Code ci-contre.



## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

de *stents* posés (1,9 vs 2,7 par patient), associée à une réduction financière très significative, tout en diminuant significativement le nombre d'événements cliniques ultérieurs. À 5 ans, la réduction absolue et relative du risque de mortalité reste probante, malgré l'utilisation de *stents* de 1<sup>re</sup> génération dans cette étude déjà ancienne.

>>> **Dans un même numéro du *NEJM***, une large étude observationnelle [5] et une étude randomisée plus restreinte [6] comparent l'angioplastie utilisant un *stent* de 2<sup>e</sup> génération (évérolimus) et la chirurgie. Le registre de Bangalore réunit 9 223 patients dilatés et 9 223 patients opérés aux caractéristiques similaires, avec un suivi de 2,9 ans (à noter l'exclusion des troncs gauches serrés > 50 %). La mortalité est similaire (3,1 % et 2,9 % par an; HR 1,04; IC 95 % : 0,93-1,17; p = ns). Les risques d'infarctus (sauf en cas de revascularisation complète et de revascularisation secondaire) sont plus élevés après *stenting* (1,91 % vs 1,1 % par an et 7,2 % vs 3,1 % par an; p < 0,001).

>>> **L'étude randomisée de *PARK*** inclut 438 patients dilatés et 442 opérés multitrunculaires (les troncs gauches étaient également exclus). À 2 ans, le critère primaire (décès, infarctus, revascularisation) était de 11 % vs 7,9 % (HR: 3,1; IC 95 % : 0,8-6,9; p = 0,32), et à 4,6 ans de 15,3 % vs 10,6 % (p = 0,04). On retrouve un taux plus élevé d'infarctus et de revascularisation secondaire comme dans le registre précédent.

>>> **L'étude *PRECOMBAT*** [7] donne des résultats à 5 ans similaires dans la revascularisation des sténoses des troncs coronaires gauches entre l'angioplastie (*stents* au sirolimus) et la chirurgie. Le score SYNTAX de ces patients est cependant bas (24,4 et 25,8), rejoignant les conclusions de l'étude SYNTAX "autorisant" l'angioplastie chez les patients à risque faible ou intermédiaire (score < 32). Les progrès constants de l'angioplastie (*design* des *stents* et pos-

sibilité de désobstruction) seront appréciés dans les prochains mois, à travers plusieurs études comparatives, chez plus de 3 000 patients avec lésion du tronc gauche (études EXCEL, XIENCE V, ECSS et NOBLE).

>>> Dans deux centres allemands, **des contrôles angiographiques systématiques** ont été réalisés 6,8 mois après une angioplastie, entre 1998 et 2009, chez plus de 10 000 patients (et 15 000 lésions): le taux de resténoses angiographiques est de 26,4 % ! Celles-ci impactent le pronostic à 4 ans (dans un modèle de Cox ajusté pour les autres variables) tout comme l'âge, l'existence d'un diabète, une tabagie active persistante et une fraction d'éjection basse [8].

>>> **L'activité d'angioplastie reste stable depuis 2007** mais le ratio angioplastie/coronarographie était de 47 % en 2014 (en nette progression). Les effets de l'utilisation croissante de la FFR dans les *cathlabs* ne semblent pas évidents en termes de respect des sténoses jugées non significatives grâce à cette technique, sensée essentiellement diminuer le nombre d'actes inutiles; 236 600 *stents* ont ainsi été implantés en 2014 (57 200 BMS, 179 400 DES – en progression de 21 %).

>>> **Une étude récente a aussi mesuré l'impact des études *COURAGE* (2007) et *BARI-2 D* (2009)** sur l'activité de l'angioplastie aux États-Unis [9]: il y a eu une diminution significative de revascularisation dans l'angor stable, mais aussi une conséquence inattendue de réduction d'angioplastie dans les SCA. Parmi ces implantations, 22 % concernent la revascularisation primaire (SCA). Contrairement aux recommandations européennes de 2013, 68 % des angioplasties sont réalisées *ad hoc* (dans la foulée de la coronarographie diagnostique), donc sans toujours laisser du temps pour l'information du patient – et de sa famille – et la discussion médico-chirurgicale souhaitable (Heart Team).

>>> **Contrastant avec les grandes études randomisées multicentriques**, la publication de registres monocentriques par des établissements à haut volume d'intervention reflète sans doute mieux la vraie vie et les bénéfices relatifs des différentes techniques de revascularisation. Dans ce cadre, l'expérience du Mount Sinai Hospital de New-York [10], évaluant 8 402 patients multitrunculaires opérés essentiellement par revascularisation artérielle (mammaire gauche sur l'IVA très majoritaire et parfois utilisation de l'artère radiale associée), montre, en termes de décès et de réintervention, que la chirurgie améliore la survie et diminue le taux de réinterventions très significativement au long cours par rapport à la revascularisation par angioplastie (avec utilisation de *stents* actifs de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> générations). De nombreux sous-groupes sont cependant exclus de cette évaluation, notamment les sténoses du tronc gauche. Comparée à la chirurgie, la survie après angioplastie est, à 9 ans, de 82,8 % vs 89,8 % (p < 0,001).

>>> De nombreuses équipes chirurgicales continuent cependant, en pratique, à utiliser les greffons saphènes en dehors du pont mammaire sur l'IVA. **L'option intermédiaire d'une revascularisation hybride – pont mammaire/IVA et angioplastie des autres vaisseaux**, très séduisante en théorie – a cependant du mal à se développer. Cette technique hybride permettrait de réunir "le meilleur des deux mondes", comme le souligne un article récent du *JACC* [11]. Elle allie une revascularisation par pont mammaire sur l'IVA par technique mini-invasive (mini-sternotomie ou robotique) et des angioplasties pour les autres artères sténosées. On associe ainsi l'avantage d'une revascularisation artérielle déterminante pour le pronostic à long terme sur l'artère principale coronaire, en évitant des pontages saphènes dont le taux de thrombose à 1 an oscille entre 6 et 30 %. L'article insiste sur les problématiques encore non résolues, comme le *timing* du *stenting* par rapport au pontage :

– **avant l'intervention**, exposant les opérés aux saignements d'un double traitement antiagrégant plaquettaire ou à différer d'au moins 3 mois la chirurgie;

– **en un seul temps**, nécessitant une salle hybride;

– **après**, exposant aux thromboses de stent en phase inflammatoire postopératoire précoce. Chaque approche a donc ses avantages et ses inconvénients. Une étude polonaise (POLMIDES) [12], portant sur 200 cas randomisés (chirurgie classique ou revascularisation hybride), rend compte des limites pratiques de cette méthode, malgré un *design* d'étude bien préparé: 6 % des patients ont ainsi été croisés vers le groupe chirurgie classique, mais à 1 an, les résultats ne diffèrent pas entre les deux stratégies (décès, infarctus, saignement, revascularisation secondaire). Tous les patients ont été contrôlés par angiographie à 1 an. Une étude de coût est prévue.

>>> Si le design initial des études validant l'utilisation de la FFR était de diminuer le nombre de revascularisations inutiles, cet outil montre aussi que des lésions angiographiquement "intermédiaires" peuvent nécessiter une revascularisation. Après FAME II, de nombreuses études [13, 14] valident rétrospectivement cette méthode de quantification invasive, qui deviendra sûrement – et cela, d'autant qu'elle a enfin obtenu une tarification cette année en France – un outil très utilisé. Elle remettra peut-être en cause la prise en charge actuelle préconisée par les recommandations européennes (approche diagnostique non invasive, quantification de l'ischémie, essai raisonnable d'un traitement médical initial...), contrastant avec une gestion purement invasive de la maladie coronaire stable, guidée par l'angiographie invasive et la FFR, dont les valeurs mesurées semblent prédire d'autant les événements coronariens qu'elles sont basses.

À l'inverse, l'étude ISCHEMIA en cours est basée sur une approche de quantifi-

cation de l'ischémie par imagerie non invasive, écho ou scintigraphie de stress. Il est prévu cependant, avant randomisation, une angiographie pour éliminer une sténose significative du tronc coronaire gauche. Avec le développement promoteur de l'angiographie coronaire non invasive, couplant une évaluation anatomique et fonctionnelle, nous sommes probablement à un tournant dans l'évolution de la prise en charge des coronariens chroniques [15, 16].

## Traitements médicamenteux

>>> Les trois versants du traitement médical de l'angor stable comprennent les médicaments anti-ischémiques, les antiagrégants et le traitement des facteurs de risque.

Aucun anti-ischémique, même s'il diminue efficacement les symptômes et améliore les capacités d'effort, n'a fait la preuve d'un effet favorable sur l'évolutivité de la maladie (récurrence d'infarctus, mortalité), y compris pour les bêtabloquants, et ce même après un SCA. Quant à la ranolazine, régulièrement évaluée dans la littérature, elle n'est toujours pas disponible en France [17].

L'étude SIGNIFY a porté un coup à l'ivabradine (augmentation modérée mais significative des événements coronariens du sous-groupe des patients angineux), mais la molécule garde sa place dans les pathologies coronaires chroniques, en vérifiant l'absence de bradycardie induite excessive quand elle est associée à d'autres traitements bradycardisants.

Décriés depuis de nombreuses années sous forme de patchs ou *per os*, les dérivés nitrés n'ont plus la "cote". Leur utilisation était perturbée par le développement d'une dysfonction endothéliale et leur tolérance aussi en l'absence de fenêtre thérapeutique. Dans l'angor spastique, leur association fréquente au calcium bloqueur augmenterait même

le risque d'événement coronarien selon une étude japonaise [18]. Les associations structurelles et fonctionnelles de cette pathologie spastique ont également fait l'objet d'une excellente mise au point récente [19].

L'efficacité du traitement médical anti-ischémique explique probablement l'échec de l'étude RASCAL [20], qui visait à apprécier l'efficacité d'une stimulation neuronale (*spinal cord stimulation*) dans l'angor réfractaire, technique qui semble cependant subjectivement efficace chez des patients très symptomatiques.

L'aspirine reste la pierre angulaire du traitement antiagrégant; une angioplastie implique la prise d'un 2<sup>e</sup> antiagrégant, dont la durée de traitement reste contestée. L'étude française OPTIDUAL [21], déjà largement commentée par ailleurs, semble plaider pour une association antiagrégante prolongée. Chez les diabétiques, patients à haut risque cardiovasculaire, la prise au long cours du ticagrelor est à l'étude (THEMIS). Quant au traitement antilipémiant, les anticorps anti-PCSK9 changeront probablement énormément les pratiques si la chute très nette du LDL-cholestérol induite se traduit également par une baisse des événements coronariens.

Parmi les facteurs de risque souvent méconnus par les cardiologues, le retentissement du stress et la personnalité de type D ont fait l'objet d'une excellente mise au point récente [22].

Nos services de cardiologie accueillent des patients de plus en plus âgés, fragiles, avec des comorbidités favorisant la iatrogénie. Une mise au point [23] est consacrée à ce sujet. Elle souligne les particularités de la gestion thérapeutique.

Une analyse rétrospective de BARI 2D [24] souligne l'importance d'un traitement médical bien conduit contrôlant parfaitement les facteurs de risque. En

# L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

identifiant le contrôle de 6 facteurs de risque (tabac, triglycérides, cholestérol non HDL, hémoglobine glyquée, TAS et TAD), seuls 7 % des patients atteignent ces objectifs au moment de la randomisation, et uniquement 15 % à 5 ans ; les ¾ des sujets n'ont que 4 facteurs de risque contrôlés ; le risque d'événement est étroitement lié à l'atteinte ou non de ces objectifs de prévention secondaire.

L'acupuncture a ses adeptes et des indications multiples, y compris dans l'angor stable : une revue (chinoise, bien sûr) de 8 essais randomisés rend compte de cette modalité thérapeutique... a priori efficace [25] ! Au niveau européen, un observatoire de pratique de prise en charge a été initié, dont les résultats de l'étude pilote ont été publiés récemment [26].

## Activité physique

Le bénéfice de l'activité physique et sportive (APS) a été remis en question [27] chez 2 372 patients ayant présenté un infarctus du myocarde ; 526 patients sont décédés dans le suivi de 10 ans (71,5 % en raison d'une cause cardiaque). Cette mortalité [28] diminue, certes, avec l'intensité de la pratique sportive, mais réaugmente chez les sujets ayant une APS importante (course de plus de 7 km par jour et marche rapide de plus de 10,7 km par jour) (**fig. 1**). Cette courbe en U ou en J, traduisant l'effet de l'APS sur la mortalité, rejoint l'étude danoise [29] qui a conclu à un bénéfice maximal sur la mortalité pour 1 h à 2 h 30 de course à pied hebdomadaire à allure modérée. Ce bénéfice disparaît également pour une pratique plus soutenue. Il semble donc exister un seuil à risque, notamment pour les sujets à risque cardiovasculaire, justifiant le suivi des recommandations de progressivité et de contrôle régulier pour les personnes sédentaires ou après événement cardiaque, tout en les sensibilisant aux bienfaits de cette pratique régulière et modérée.

Cette problématique rejoint celle, déjà ancienne (2006), évoquée en prévention secondaire, avec une mortalité globale et cardiaque chez les pratiquants assidus d'une APS, qui conservent, certes, un bénéfice par rapport aux sujets sédentaires, mais un gain inférieur aux sportifs plus raisonnables en termes de temps, de vitesse, de nombre de sorties, etc.

Ces articles ont suscité de nombreuses réponses très critiques sur la méthodologie utilisée : ainsi dans l'étude danoise, il n'y a eu que 2 décès dans le groupe à haut volume d'exercice, sans que l'origine cardiaque des décès en soit confirmée ; de même, le groupe sédentaire inclut 57 % de femmes alors que le groupe très sportif inclut 80 % d'hommes. Une

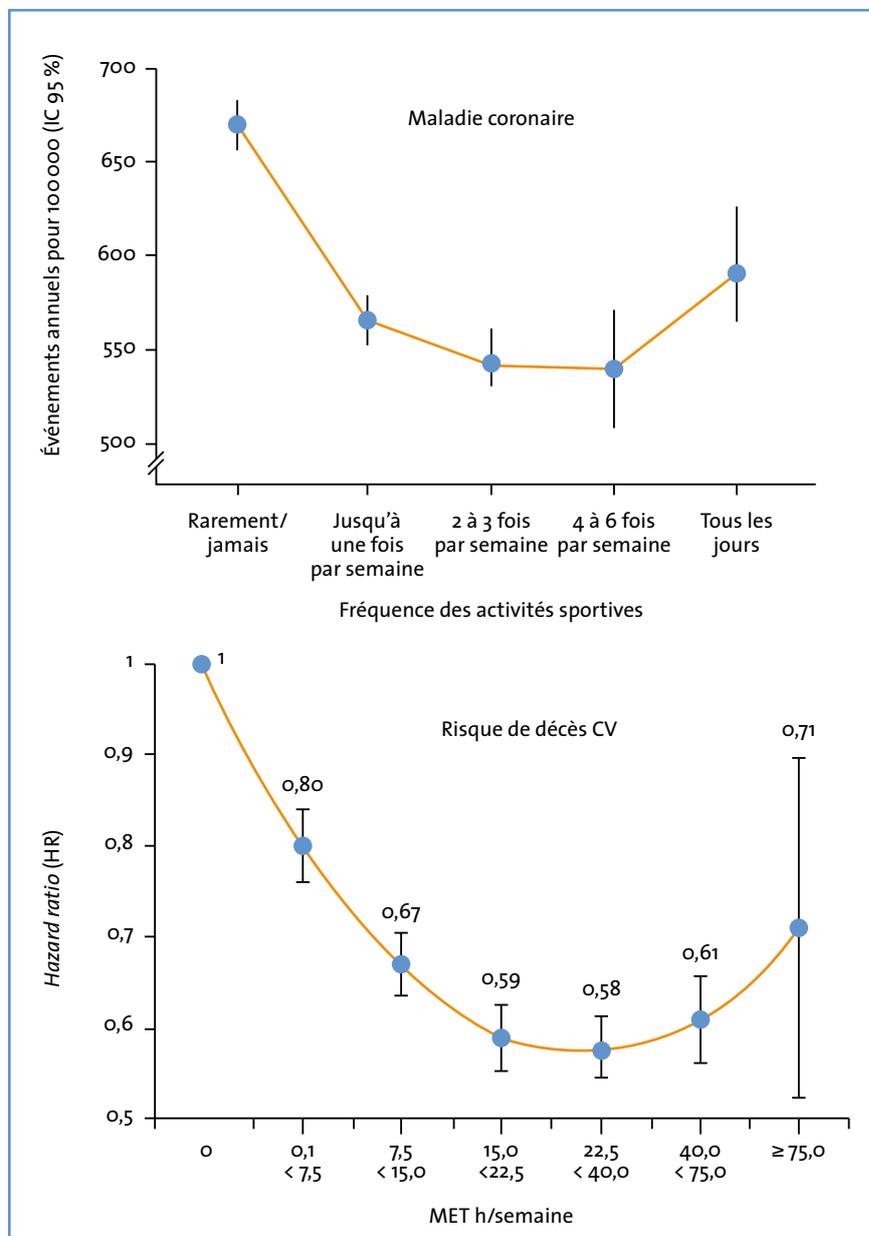


FIG. 1: Risque cardiovasculaire selon la fréquence et l'intensité des activités sportives (courbe en J ou U).

telle courbe en J n'a pas été retrouvée dans d'autres études incluant un plus grand nombre de sujets (voir l'exemple de la FIT portant sur 37 855 sujets). Des messages négatifs, rapidement relayés par la presse, risquent d'éloigner le grand public des bénéfices de la pratique sportive régulière, qui reste pourtant fondamentale. L'idéal est de courir 1 à 2,5 heures par semaine, et pas plus de 3 fois par semaine.

Les techniques de réentraînement des coronariens – et des insuffisants cardiaques – ont d'ailleurs évolué ces dernières années. Dans le but non seulement de diversifier les exercices, mais aussi d'améliorer les gains des capacités aérobies (VO<sub>2</sub> max, VO<sub>2</sub> aux seuils ventilatoires), les techniques d'*interval training* (rappelant le "fractionné des sportifs") sont de plus en plus utilisées dans les centres de réadaptation, que ce soit après un pontage, un SCA, ou une angioplastie primaire ou secondaire. Une large étude multicentrique – l'étude SAINTEX-CAD [30] – a été conduite en ce sens : 200 patients ont été inclus (fraction d'éjection VG > 40 %, âge 58,4 ± 9,1 ans) dans un programme d'entraînement de 3 sessions hebdomadaires, et randomisés entre un entraînement continu classique (à 70-75 % de la FC max.) ou fractionné (allant jusqu'à 90-95 % de la FC max.) sur bicyclette ergométrique. Les gains (respectivement de 22,7 % et 17,6 %) ne sont cependant pas significativement différents entre les deux groupes, tout comme les indices de fonction endothéliale périphérique et la correction des facteurs de risque, dont le taux de HDL-cholestérol.

### **[ Mais aussi...**

>>> **L'appréciation de la vulnérabilité des plaques** fait toujours l'objet de nombreuses recherches [31]. La tomographie en cohérence optique (OCT) permet de nombreux renseignements invasifs. Une étude japonaise

[32] souligne le rôle des *vasa vasorum* dans l'évolutivité de la composition des plaques. On pensait aussi que les plaques peu sténosantes étaient exposées préférentiellement à la rupture et à l'érosion conduisant au SCA. L'imagerie réalisée en phase aiguë montre pourtant que de nombreuses lésions sont déjà très évoluées, sans doute liées à une progression rapide récente à l'origine de la plupart des SCA. Les progrès en imagerie invasive nous permettent de mieux connaître les plaques à risque et la biologie de la progression des plaques (et plus seulement des sujets à risque), progrès récents que rapporte un article très complet [33].

>>> **L'angioscanner coronaire** est surtout réputé pour sa bonne valeur prédictive négative, à savoir qu'en cas de normalité, il permet d'éliminer une pathologie coronaire, notamment chez les sujets jeunes chez lesquels l'absence de calcifications gêne peu l'interprétation. L'étude PROMISE [34], incluant pourtant 10 000 patients, a comparé et évalué une stratégie anatomique (angioscanner coronaire) et fonctionnelle (épreuve d'effort, scintigraphie ou échographie de stress), et évalué à 2,5 ans un critère combiné (décès, infarctus, hospitalisation pour angor instable ou complications péri-procédurales). Les résultats ne diffèrent pas significativement : 3,3 % vs 3 % ; p = 0,75 ; le nombre de coronarographies "blanches" est également diminué. Il s'agissait cependant d'une population jeune (61 ans) et majoritairement féminine (53 %).

>>> **Une étude médico-économique française** [35] a modélisé le coût de la prise en charge de l'angor stable, selon différentes stratégies thérapeutiques à 1 an. Le coût annuel moyen est de 1 507 € pour le traitement médical isolé, de 5 908 € pour l'angioplastie au *stent* nu, de 6 623 € en cas de *stent* actif et de 16 612 € pour la chirurgie. Une partie des coûts inclut les complications (hospitalisation pour infarctus, revasculari-

sation), représentant de 3 à 38 % du coût annuel de chaque option thérapeutique.

>>> Une étude du *Lancet* [36] souligne **le risque cardiovasculaire augmenté en cas d'activité professionnelle soutenue**. Plus de 600 000 sujets ont été suivis pour apprécier le risque coronarien et 530 000 pour le risque d'AVC : au-delà de 40 heures de travail hebdomadaire, le risque augmente graduellement, atteignant un risque relatif au-delà de 55 heures hebdomadaires de 1,13 (IC 95 % : 1,02-1,26 ; p = 0,02) pour le risque coronarien et de 1,33 (1,11-1,6 ; p = 0,002) pour l'AVC. Les auteurs concluent que la gestion des facteurs de risque doit être particulièrement renforcée chez les gros travailleurs !

>>> Enfin, dans le *JAMA* [37], on a analysé **l'information** que nous sommes supposés donner au patient avant une angiographie coronaire, possiblement suivie d'une angioplastie (qui, en pratique, se limite souvent à remettre un formulaire dit d'information au patient). L'étude montre le caractère souvent très incomplet de cette information (jugée complète si elle comporte 7 points prédéfinis). Or, le plus insolite est que les patients refusent d'autant plus facilement cette exploration angiographique et une possible angioplastie que cette information est plus approfondie...

### **Bibliographie**

1. WINDECKER S, STORTECKY S, STEFANINI GG *et al.* Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ*, 2014;348:g3859. doi: 10.1136/bmj.g3859.
2. BANGALORE S, TOKLU B, FEIT F. Outcomes with coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention for patients with diabetes mellitus: can newer generation drug-eluting stents bridge the gap? *Circ Cardiovasc Interv*, 2014;7:518-525.
3. HEAD SJ, DAVIERWALA PM, SERRUYS PW *et al.* Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention for patients

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

- with three vessel disease: final five years follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*, 2014;35:2821-2830.
4. VAN NUNEN LX, ZIMMERMANN FM, TONINO PA *et al.* FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2015; pii: S0140-6736(15)00057-4 [Epub ahead of print].
  5. BANGALORE S, BLECKER S, HANNAN EL. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Coronary Disease. *N Engl J Med*, 2015;373:582.
  6. PARK SJ, AHN JM, KIM YH *et al.* BEST Trial Investigators. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med*, 2015;372:1204-1212.
  7. AHN JM, ROH JH, KIM YH *et al.* Randomized Trial of Stents Versus Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease: 5-Year Outcomes of the PRECOMBAT Study. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:2198-2206.
  8. CASSESE S, BYRNE RA, SCHULZ S *et al.* Prognostic role of restenosis in 10 004 patients undergoing routine control angiography after coronary stenting. *Eur Heart J*, 2015;36:94-99.
  9. BANGALORE S, GUPTA N, GÉNÉREUX P *et al.* Trend in percutaneous coronary intervention volume following the COURAGE and BARI-2D trials: insight from over 8.1 million percutaneous coronary interventions. *Int J Cardiol*, 2015;183:6-10.
  10. HABIB RH, DIMITROVA KR, BADOUR SA *et al.* CABG Versus PCI: Greater Benefit in Long-Term Outcomes With Multiple Arterial Bypass Grafting. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:1417-1427.
  11. PANOULAS VF, COLOMBO A, MARGONATO A *et al.* Hybrid coronary revascularization: promising, but yet to take off. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:85-97.
  12. GAŚIOR M, ZEMBALA MO, TAJSTRA M *et al.* POL-MIDES (HYBRID) Study. Investigators. Hybrid revascularization for multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014;7:1277-1283.
  13. JOHNSON NP, TÓTH GG, LAI D *et al.* Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:1641-1654.
  14. DOUGLAS PS, HOFFMANN U. Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*, 2015;373:91.
  15. GIBBONS RJ, MILLER TD. Should extensive myocardial ischaemia prompt revascularization to improve outcomes in chronic coronary artery disease? *Eur Heart J*, 2015; 36:2281-2287.
  16. GAMM AJ, MANOLIS A, AMBROSIO G *et al.* Unresolved issues in the management of chronic stable angina. *Int J Cardiol*, 2015;201:200-207.
  17. MODY P, SIDHU MS, BRILAKIS ES *et al.* Anti-Anginal Agents for the Management of Stable Ischemic Heart Disease: A Review. *Cardiol Revol*, 2015.
  18. GUISEPPE C, PAUL J, HANS-ULRICH I. Use of nitrates in ischemic heart disease. *Expert Opin Pharmacolther*, 2105;16:1567-1572.
  19. ONG P, AZIZ A, HANSEN HS *et al.* Structural and Functional Coronary Artery Abnormalities in Patients With Vasospastic Angina Pectoris. *Circ J*, 2015; 79:1431-1438.
  20. EL DABE S, THOMSON S, DUARTE R *et al.* The effectiveness and cost-effectiveness of spinal cord stimulation for refractory angina. *Neuromodulation*, 2015. doi: 10.1111/ner.12349. [Epub ahead of print].
  21. HELFT G, STEG PG, LE FEUVRE C *et al.* OPTIMAL DUAL Antiplatelet Therapy Trial Investigators. Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur Heart J*, 2015. pii: ehv481. [Epub ahead of print].
  22. STAMPFLI SF, ENSELEIT F. Stress and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*, 2015;36: 1781-1782.
  23. SHANMUGAM VB, HARPER R, MEREDITH I *et al.* An overview of PCI in the very elderly. *J Geriatr Cardiol*, 2015;12:174-184.
  24. BITTNER V, BERTOLET M, BARRAZA FELIX R *et al.* Comprehensive cardiovascular risk factor control improves survival: The Bari 2D trial. *JACC*, 2015; 66:765-773.
  25. ZHANG Z, CHEN M1, ZHANG L *et al.* Meta-analysis of acupuncture therapy for the treatment of stable angina pectoris. *Int J Clin Exp Med*, 2015;8:5112-5120.
  26. KOMAJDA M, WEIDINGER F, KERNEIS M *et al.* EURObservational Research Programme: the Chronic Ischaemic Cardiovascular Disease Registry: Pilot phase (CICD-PILOT). *Eur Heart J*, 2015. pii: ehv437. [Epub ahead of print].
  27. WILLIAMS PT, THOMPSON PD. Increased cardiovascular disease mortality associated with excessive exercise in heart attack survivors. *Mayo Clin Proc*, 2014;89:1187-1194.
  28. MONS U, HAHMANN H, BRENNER H. A reverse J-shaped association of leisure time physical activity with prognosis in patients with stable coronary heart disease: evidence from a large cohort with repeated measurements. *Heart*, 2014;100:1043-1049.
  29. SCHNOHR P, O'KEEFE JH, MAROTT JL *et al.* Dose of jogging and long-term mortality: the Copenhagen City Heart Study. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:411-419.
  30. CONRAADS VM, PATTYN N, DE MAEYER C *et al.* Aerobic interval training and continuous training equally improve aerobic exercise capacity in patients with coronary artery disease: the SAINTEX-CAD study. *Int J Cardiol*, 2015;179:203-210.
  31. TOMAY MI, NARULA J, KOVACIC JC. Advances in the understanding of plaque composition and treatment options: year in review. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:1604-1616.
  32. TARUYA A, TANAKA A, NISHIGUCHI T *et al.* Vasa Vasorum Restructuring in Human Atherosclerotic Plaque Vulnerability: A Clinical Optical Coherence Tomography Study. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65: 2469-2477.
  33. WIJNS W, SHITE J, JONES MR *et al.* Optical coherence tomography imaging during percutaneous coronary intervention impacts physician decision-making: ILUMIEN I study. *Eur Heart J*, 2015 Aug 4. pii: ehv367.
  34. DOUGLAS PS, HOFFMANN U, PATEL MR *et al.* Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *NEJM*, 2015;372:1291-1300.
  35. CARUBA T, CHEVREUL K, ZARCA K *et al.* Annual cost of stable coronary artery disease in France: A modeling study. *Arch Cardiovasc Dis*, 2015;108:576-588.
  36. KIVIMÄKI M, JOKELA M, NYBERG ST *et al.* IPD-Work Consortium. Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603 838 individuals. *Lancet*, 2015;386:1739-1746.
  37. ROTHBERG MB, SIVALINGAM SK, KLEPPEL R *et al.* Informed Decision Making for Percutaneous Coronary Intervention for Stable Coronary Disease. *JAMA Intern Med*, 2015;175:1199-1206.

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

# Quoi de neuf en valvulopathies ?



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

L'implantation d'une valve aortique percutanée (TAVI) au CHU de Rouen par Alain Criber et son équipe, en 2002, a ouvert une nouvelle ère dans la prise en charge des valvulopathies [1]. En 2012, les recommandations européennes [2] puis, en 2014, les recommandations américaines [3] ont inclus le TAVI comme une alternative thérapeutique dans des indications sélectionnées incluant les patients inopérables ou à haut risque chirurgical. L'extension des centres et du nombre d'implantations est extraordinaire dans le monde avec près de 200 000 patients traités (une croissance de 40 % par an). Parallèlement, se poursuit l'évaluation du traitement percutané de l'insuffisance mitrale avec, depuis 2014, les premières implantations de prothèses en position mitrale chez l'homme.

## Le traitement percutané du rétrécissement aortique

Deux valves dominent le marché : la valve SAPIEN 3 et la CoreValve avec un marquage CE obtenu en 2007 et un niveau ASA 1 (amélioration du service attendu maximal et exceptionnel pour une innovation) délivré par la Haute Autorité de Santé en 2007. Le remboursement a été obtenu dans notre pays fin 2009 et, depuis 2012, 47 centres sont homologués par les autorités de santé, permettant une expansion de cette technique dans le cadre d'un registre national encadré, le registre France-TAVI [4].

### 1. Avancées technologiques

La valve SAPIEN 3, commercialisée en France depuis l'an dernier, a remplacé la valve SAPIEN XT en améliorant le dispositif de façon notable. Elle diffère de la précédente par la géométrie des mailles du *stent*, un système de délivrance perfectionné, une collerette externe expansible permettant de limiter considérablement les fuites paravalvulaires, et un calibre plus petit désormais compatible avec des introducteurs (*e-sheath*) de calibre réduit à 14 et 16 F (**fig. 1**). En ce qui concerne la valve Medtronic CoreValve, un nouveau modèle – CoreValve Evolut R Recapturable System (**fig. 2**) – est disponible en Europe et en cours de validation par les autorités en France [5]. Ce modèle améliore la précision des implantations et la conformabilité de la prothèse à l'anneau aortique, ce qui devrait réduire les fuites paravalvulaires et l'incidence des blocs auriculo-ventriculaires complets. Cette valve est également compatible avec des introducteurs 14 F.



**FIG. 1 :** La valve SAPIEN 3.



**FIG. 2 :** La valve CoreValve Evolut™.

D'autres modèles marqués CE sont en évaluation en France mais ne sont pas commercialisés.

### 2. Résultats des grandes études

L'ensemble de nos connaissances du TAVI repose sur l'expérience acquise depuis une dizaine d'années avec ces deux modèles de valves. Les données scientifiques sont issues des nombreux

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

registres et des études randomisées PARTNER et Medtronic CoreValve.

Les années 2010 à 2012 ont été marquées par la publication, dans le *New England Journal of Medicine*, des résultats de l'étude PARTNER [6-8], grande étude pivot de la FDA réalisée avec la valve Edwards SAPIEN, qui comportait une randomisation des patients porteurs d'un RA serré symptomatique contre la chirurgie traditionnelle (cohorte A) chez les patients à haut risque ou contre le traitement médical (cohorte B) si le patient était jugé inopérable. Cette étude a permis de définir les indications cliniques d'implantation. En effet, elle a contribué à confirmer la très grande supériorité du TAVI par rapport au traitement médical chez les patients inopérables en termes d'amélioration de la survie à 1 an et jusqu'à 5 ans (diminution de la mortalité absolue de 20 %) [9]. Chez les patients à haut risque, le TAVI est apparu comme une alternative valable au remplacement valvulaire aortique (RVA), avec une survie à 5 ans maintenant comparable à la chirurgie conventionnelle.

En 2014, a été publiée la seconde étude randomisée, l'étude pivot Medtronic CoreValve-US [10]. Cette étude, menée aux États-Unis sur 647 patients à haut risque, a comparé le TAVI (n = 390) au RVA (n = 357) et a pour la première fois montré une réduction significative de la mortalité à 1 an après TAVI (14,2 % vs 19,1 %, p = 0,04). Les patients inclus étaient à risque opératoire un peu moins élevé que dans l'étude PARTNER (cohorte A). Cette étude a conduit la FDA à accorder, en 2014, la commercialisation de cette prothèse aux États-Unis pour les patients à haut risque ou inopérables.

De multiples registres post-commercialisation ont été menés en Europe [11-18] et au Canada [19]. Le succès des implantations dépasse maintenant 95 % avec les deux modèles de valve. Les résultats hémodynamiques sont excellents et même légèrement supérieurs aux bio-

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

Les résultats les plus récents obtenus avec les valves SAPIEN 3 et Evolut R ont été présentés au congrès du Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) à San Francisco, en octobre 2015, et sont extrêmement encourageants. Dans l'étude PARTNER II S3, présentée par Herrmann *et al.* et portant sur 583 patients à haut risque, la mortalité à 1 mois est de 2,2 % seulement et le taux d'AVC de 1,4 %. Les fuites paravalvulaires significatives ne sont notées que dans 2,7 % des cas. Une série plus limitée (60 patients) portant sur la valve Evolut R retrouve également des résultats très encourageants avec un taux de mortalité à 1 an de 6,7 % seulement et un taux d'IA de 3,4 %. L'insuffisance aortique paravalvulaire modérée ou sévère est donc devenue un problème du passé avec ces nouvelles générations et avec les nouvelles valves (registre DISCOVER évaluant la valve Direct Flow, registre REPRISE pour la valve Lotus) dont le développement a été particulièrement axé sur la prévention de cette complication. Les taux d'insuffisance aortique significative ( $\geq$  modérée) sont maintenant inférieurs à 4 %, ce qui aura un impact très significatif sur les résultats à moyen terme.

### 3. Suivi des prothèses à moyen et long termes

Les données à long terme arrivent progressivement avec, cette année, les résultats à 5 ans de l'étude PARTNER [9] montrant la persistance d'excellents résultats hémodynamiques avec une stabilité du gradient résiduel et de la surface aortique, et sans aucune dégénérescence prothétique. Dans notre série, plusieurs patients

dépassent 6 ans de suivi, et jusqu'à 9 ans pour deux d'entre eux, sans détérioration de la prothèse. Les cas de dégénérescence restent à ce jour anecdotiques. Makkar *et al.* [20] viennent de rapporter dans le *New England Journal of Medicine* des cas d'épaississement de feuillets de bioprothèses chirurgicales et percutanées observés uniquement au scanner – et ce à l'occasion d'une évaluation systématique dans le cadre d'études – ne s'accompagnant d'aucun symptôme ni d'élévation de gradient transvalvulaire et régressant sous traitement anticoagulant.

Ces observations soulèvent à ce jour des interrogations sur les mécanismes et les traitements antiagrégants et/ou anticoagulants à administrer chez les patients porteurs de bioprothèses. En effet, les données scientifiques concernant la justification, les durées des traitements antiagrégants plaquettaires et anticoagulants après TAVI manquent et plusieurs études sont en cours ou proches du démarrage des inclusions.

### 4. Nouvelles valves

Parallèlement à la recherche et aux avancées portant sur les deux modèles SAPIEN 3 et CoreValve, de nombreuses compagnies biomédicales développent de nouveaux modèles de valves offrant plusieurs avantages théoriques touchant aux techniques d'implantation et en particulier à la possibilité de repositionner la valve ou de la retirer, à la réduction de calibre ainsi qu'à la diminution des IA paravalvulaires. Ces nouvelles prothèses sont le plus souvent auto-expansibles. Plusieurs modèles ont déjà obtenu le marquage CE et de nombreux autres sont en évaluation.

### 5. Traitement des bioprothèses dégénérées (Valve in Valve)

L'implantation d'une valve percutanée pour le traitement des bioprothèses chirurgicales dégénérées en position aortique ou mitrale est faisable et efficace.

Les résultats du registre PARTNER II *Valve in Valve* et du registre avec la valve SAPIEN XT (23 ou 26 mm) ont été présentés au congrès du TCT (Dany Dvir) sur près de 200 patients. La mortalité est de 4,1 % à 30 jours et de 13,4 % à 1 an avec un taux d'occlusion coronaire extrêmement bas de 0,5 % et une amélioration fonctionnelle des patients très importante (dyspnée stade III/IV passant de 95 % avant à 11 % à 1 an après TAVI).

Ces indications augmentent avec le vieillissement de la population et le taux croissant de bioprothèses implantées. Les résultats, régulièrement actualisés, confirment l'amélioration clinique et hémodynamique obtenue après TAVI [21]. Une parfaite connaissance de la bioprothèse chirurgicale (modèle et diamètre interne) est indispensable pour garantir le succès de la procédure, avec une procédure particulièrement complexe pour les bioprothèses chirurgicales de petit diamètre interne et certains modèles de bioprothèses. Des applications APP dédiées (*VIV Aortic* et *VIV Mitral*) sont à cet égard très utiles.

## 6. Extension des indications aux patients à moindre risque

Les registres récents font tous état de l'inclusion de patients à moindre risque et rapportent unanimement de meilleurs résultats en termes de survie globale et cardiovasculaire dans ces sous-groupes de patients [22, 23]. Après une étude matchée récente OBSERVANT [24], la première étude randomisée, NOTION, menée en Europe du Nord, a randomisé 280 patients à bas risque entre CoreValve et chirurgie conventionnelle. L'hypothèse de supériorité du TAVI sur le critère combiné décès, AVC et infarctus du myocarde n'a pas été atteinte mais, à 1 an, le critère combiné était comparable entre les deux groupes: 13,1 % (CoreValve) vs 16 % (chirurgie). Les résultats des deux larges études randomisées comparant TAVI et RVA chez des patients à risque intermédiaire

ayant pour critère combiné principal les décès et AVC à 2 ans – PARTNER II aux États-Unis avec la valve SAPIEN XT et SURTAVI en Europe avec la Medtronic CoreValve – sont très attendus et pourraient avoir d'énormes conséquences sur le futur du TAVI.

## Le traitement percutané de l'insuffisance mitrale

En ce qui concerne l'insuffisance mitrale (IM), les avancées sont moins rapides et moins spectaculaires que pour le rétrécissement aortique, mais de très nombreuses techniques percutanées (réparation bord à bord, annuloplastie directe ou indirecte, réparation de cordages, remodelage ventriculaire gauche, remplacement valvulaire et renforcement de la coaptation valvulaire) sont en cours d'évaluation avec, depuis peu, des implantations chez l'homme pour certains dispositifs. Le Mitraclip, en revanche, a obtenu le marquage CE et l'accord de la FDA dans des indications limitées et plusieurs milliers de patients ont été implantés. Les indications cliniques sont encore difficiles à cerner, tant en ce qui concerne l'IM dégénérative que fonctionnelle.

### 1. Remplacement valvulaire mitral par voie percutanée

L'année 2014 a été marquée par la réalisation des premiers cas de remplacement valvulaire mitral par voie percutanée chez l'homme pour le traitement de l'insuffisance mitrale. Plusieurs modèles de valves sont actuellement en cours de développement, quelques premières implantations ayant déjà été réalisées. Plusieurs compagnies développent des valves percutanées: Fortis, CardiAQ, Neovasc, Tendyne, EndoValve, NaviGate, HighLife. Le développement est difficile, avec récemment un arrêt des implantations de la Fortis après une dizaine de cas de thromboses.

### 2. Réparation bord à bord par voie percutanée

En ce qui concerne la réparation bord à bord de la valve mitrale par voie percutanée, les principales données portent toujours sur le système Mitraclip. Ce système a été approuvé par la FDA en 2013 dans des indications limitées. Les études sur l'IM fonctionnelle sont en cours, avec notamment une étude française randomisée contre le traitement médical dans cette indication menée par J.-F. Obadia. Les données du registre multicentrique européen ont été récemment publiées [25]. Elles portent sur 628 patients très symptomatiques (85,5 % > classe III de la NYHA), à haut risque opératoire (EuroSCORE logistique de  $20,4 \pm 16,7$  %), inclus dans 25 centres de 8 pays. L'IM était fonctionnelle dans 72 % des cas. Le succès de la procédure a atteint 95,4 %, avec utilisation d'un seul clip dans 61,4 % des cas. La mortalité hospitalière était de 2,9 % et de 15,3 % à 1 an, sans différence significative entre les IM fonctionnelles et dégénératives. À 1 an, il persistait une réduction significative de l'importance de l'IM et 58,6 % des patients ne présentaient pas de fuite ou une fuite de grade I. Un tiers des patients avait une fuite de grade II et seulement 6 % une fuite de grade III ou IV. Ces résultats sont donc encourageants.

## Conclusion

Les progrès de ces dernières années ont été considérables dans le domaine du traitement des valvulopathies par cardiologie interventionnelle, avec en particulier une explosion du TAVI dans le monde, la multiplication des prototypes de réparation ou remplacement mitral, et maintenant de la valve tricuspide.

Le remplacement valvulaire aortique percutané offre une alternative thérapeutique salvatrice à des milliers de patients non opérables ou à haut risque chirurgical. L'extension du TAVI aux patients à

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

moindre risque est prévisible au vu des résultats avec les dernières générations de valves et dépendra en particulier du résultat des études randomisées en cours.

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

## Bibliographie

- CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, BASH A *et al.* Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 2002;106:3006-3008.
- VAHANIAN A, ALFIERI O, ANDREOTTI F *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 2012;33:2451-2496.
- NISHIMURA RA, OTTO CM, BONOW RO *et al.* Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:e57-e185.
- AUFFRET V, BEDOSSA M, BOULMIER D *et al.* From FRANCE 2 to FRANCE TAVI: Are indications, technique and results of transcatheter aortic valve replacement the same? *Presse Med*, 2015;44:752-760.
- PIAZZA N, MARTUCCI G, LACHAPPELLE K *et al.* First-in-human experience with the Medtronic CoreValve Evolut R. *Euro-Intervention*, 2014;9:1260-1263.
- LEON MB, SMITH CR, MACK M *et al.* Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 2010;363:1597-1607.
- SMITH CR, LEON MB, MACK MJ *et al.* Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high risk patients. *N Engl J Med*, 2011; 364: 2187-2198.
- KODALI SK, WILLIAMS MR, SMITH CR *et al.* The PARTNER Trial Investigators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*, 2012;366:1686-1695.
- MACK MJ, LEON MB, SMITH CR *et al.* 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1). *Lancet*, 2015;385:2477-2484.
- ADAMS DH, POPMA JJ, REARDON MJ *et al.* Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*, 2014;370:1790-1798.
- THOMAS M, SCHYMIK G, WALTHER T *et al.* Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*, 2010;122: 62-69.
- THOMAS M, SCHYMIK G, WALTHER T *et al.* One-year outcome of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*, 2011;124: 425-433.
- ZAHN R, GERCKENS U, GRUBE E *et al.* German Transcatheter Aortic Valve Interventions-Registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J*, 2011;32:198-204.
- MOAT NE, LUDMAN P, DE BELDER MA *et al.* Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:2130-2138.
- BOSMANS JM, KEFER J, DE BRUYNE B *et al.* Belgian TAVI Registry Participants. Procedural, 30-day and one year outcome following Corevalve or Edwards transcatheter aortic valve implantation: results of the Belgian national registry. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011;12:762-767.
- TAMBURINO C, CAPODANNO D, RAMONDO A *et al.* Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*, 2011;123: 299-308.
- GILARD M, ELTCHANINOFF H, IUNG B *et al.* Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2012;366:1705-1715.
- WALTHER T, HAMM CW, SCHULER G *et al.* Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:2173-2180.
- RODÉS-CABAU J, WEBB JG, CHEUNG A *et al.* Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognosis factors and valve durability from the Canadian multicenter experience. *J Am Coll Cardiol*, 2012;60: 1864-1875.
- MAKKAR RR, FONTANA G, JULAIHAWI H *et al.* Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med*, 2015 [Epub ahead of print].
- DVIR D, WEBB JG, BLEIZIFFER S *et al.* Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA*, 2014;312:162-170.
- LANGE R, BLEIZIFFER S, MAZZITELLI D *et al.* Improvements in transcatheter aortic valve implantation outcomes in lower surgical risk patients: a glimpse into the future. *J Am Coll Cardiol*, 2012;59:280-287.
- PIAZZA N, KALESAN B, VAN MIEGHEM N *et al.* A 3-center comparison on 1-year mortality outcomes between transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement on the basis of propensity score matching among intermediate-risk surgical patients. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013;6:433-451.
- TAMBURINO C, BARBANTI M, D'ERRIGO P *et al.* 1-Year Outcomes After Transfemoral Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement: Results From the Italian OBSERVANT Study. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:804-12.
- NICKENIG G, ESTEVEZ-LOUREIRO R, FRANZEN O *et al.* Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:875-884.

H. Eltchaninoff a déclaré être conférencière pour Edwards Lifesciences.

A. Cribier a déclaré être consultant pour Edwards Lifesciences.

# Quoi de neuf en échographie cardiaque ?



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

L'année 2015 a de nouveau été marquée par de nombreuses publications intéressantes dans le domaine de l'échocardiographie.

## Mesures des cavités cardiaques

Tout d'abord, les recommandations sur les mesures en échocardiographie des différentes cavités cardiaques ont été mises à jour, publiées conjointement par la Société américaine d'échogra-

phie cardiaque et l'Association européenne d'imagerie cardiovasculaire [1]. Depuis la publication, il y a 10 ans, des dernières recommandations, l'échographie cardiaque a nettement évolué, avec notamment le développement de l'échographie cardiaque 3D et de l'imagerie de déformation. Les valeurs normales des dimensions des 4 cavités et fonctions ventriculaires incluant les valeurs 3D et la déformation myocardique ont été mises à jour, basées sur un nombre très important de sujets normaux et de multiples bases de données améliorant

la fiabilité des valeurs de référence. En plus de décrire des valeurs normales ou anormales, est proposée, pour certains paramètres, une classification en différents degrés entre anomalie modérée, moyenne ou sévère.

>>> Pour le **ventricule gauche**, les dimensions (diamètre et volumes indexés) et le niveau de fraction d'éjection doivent être évalués en routine en 2D (**tableaux I et II**), mais aussi en 3D (**fig. 1**) quand elle est possible, car plus reproductible, avec une meilleure corrélation avec l'IRM (méthode de référence) et avec une plus faible variation temporelle (**tableau III**). Une FEVG < 52 % chez l'homme et 54 % chez la femme sont évocateurs de dysfonction systolique VG.

>>> Le **strain global longitudinal** mesuré en 2D est reproductible et utile en clinique. Il offre une valeur additionnelle pronostique à la FEVG

	Homme		Femme	
	Moyenne ± DS	Valeur normale + 2DS	Moyenne ± DS	Valeur normale + 2DS
Diamètre diastolique (mm)	50,2 ± 4,1	42,0-58,4	45,0 ± 3,6	37,8-52,2
Diamètre systolique (mm)	32,4 ± 3,7	25,0-39,8	28,2 ± 3,3	21,6-34,8
Volume TDVG (mL)	106 ± 22	62-150	76 ± 15	46-106
Volume TSVG (mL)	41 ± 10	21-61	28 ± 7	14-42
VTDVG indexé (mL/m <sup>2</sup> )	54 ± 10	34-74	45 ± 8	29-61
VTSVG indexé (mL/m <sup>2</sup> )	21 ± 5	11-31	16 ± 4	8-24
FEVG (biplan, %)	62 ± 5	52-72	64 ± 5	54-74

TABLEAU I : Valeurs normales du VG obtenues en échocardiographie 2D.

	Homme				Femme			
	Valeurs normales	Anomalie modérée	Anomalie moyenne	Anomalie sévère	Valeurs normales	Anomalie modérée	Anomalie moyenne	Anomalie sévère
FEVG (%)	52-72	41-51	30-40	< 30	54-74	41-53	30-40	< 30
Volume OGi (mL/m <sup>2</sup> )	16-34	35-41	42-48	> 48	16-34	35-41	42-48	> 48

TABLEAU II : Classification des dysfonctions ventriculaires gauches et volumes OG.

# L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

dans de nombreuses pathologies cardiaques comme, par exemple, dans les valvulopathies asymptomatiques ou bien le suivi sous chimiothérapie cardiotoxique. Les valeurs varient en fonction des constructeurs et *software*, une valeur normale de GLS < -20 % étant attendue chez une personne saine (**fig. 2a et b**).

>>> Pour la **masse VG**, les valeurs normales indexées à la surface corporelle sont < 95 g/m<sup>2</sup> chez la femme et < 115 g/m<sup>2</sup> chez l'homme. L'échographie 3D mesure directement le volume myocardique sans assumption géométrique; elle est prometteuse, notamment pour les ventricules anormaux, ou en cas d'hypertrophie

localisée ou asymétrique (**fig. 3**). Les pressions de remplissage restent le *gold standard* pour l'évaluation de la fonction diastolique.

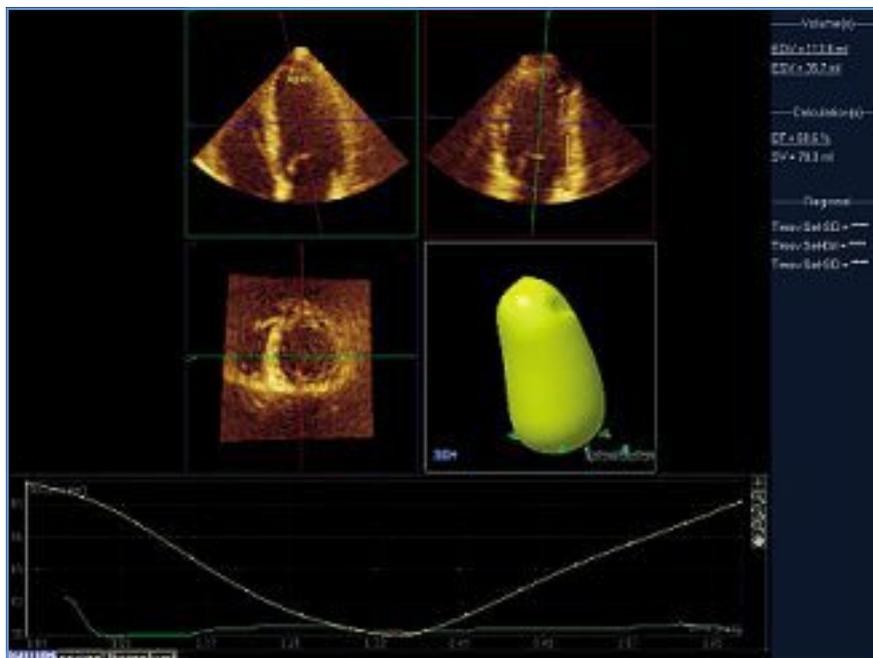


Fig. 1: FEVG 3D.

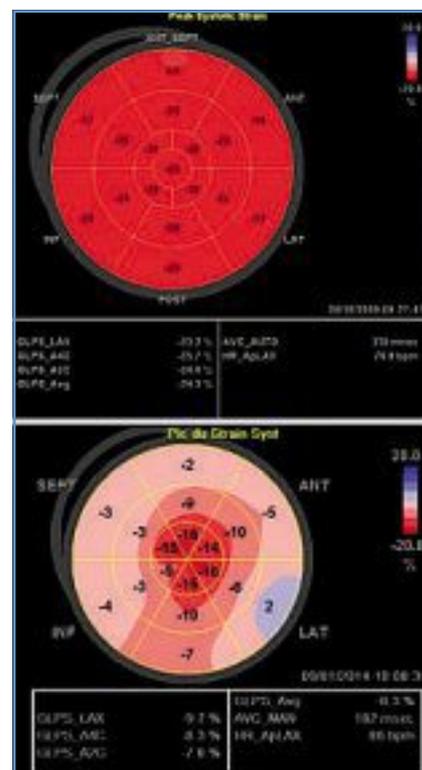


FIG. 2A ET B : Strain global longitudinal normal et altération du strain global longitudinal respectant l'apex chez un patient avec une amylose cardiaque

	Aune et al. 2010	Fukuda et al. 2012	Chahal et al. 2012	Muraru et al. 2013
Nombre de patients	166	410	978	226
VTDi (mL/m <sup>2</sup> ) Hommes	66 [46-86]	50 [26-74]	Caucasiens 49 [31-67] Indiens 41 [23-59]	63 [41-85]
VTDi (mL/m <sup>2</sup> ) Femmes	58 [42-74]	46 [28-64]	Causasiens 42 [26-58] Indiens 39 [23-55]	56 [40-78]
VTSi (mL/m <sup>2</sup> ) Hommes	29 [17-41]	19 [9-29]	Causasiens 19 [9-29] Indiens 16 [6-26]	24 [14-34]
VTSi (mL/m <sup>2</sup> ) Femmes	23 ([13-33])	17 [9-25]	Caucasiens 16 [8-24] Indiens 15 [7-23]	20 [12-28]
FEVG 3D Hommes moyenne	57 [49-65]	61 [53-69]	Caucasiens 61 [49-73] Indiens 62 [52-72]	62 [54-70]
FEVG 3D Femmes moyenne	61 [49-73]	63 [55-71]	Caucasiens 62 [52-72] Indiens 62 [52-72]	65 [57-73]

TABLEAU III : Valeurs normales des paramètres VG obtenus en 3D.

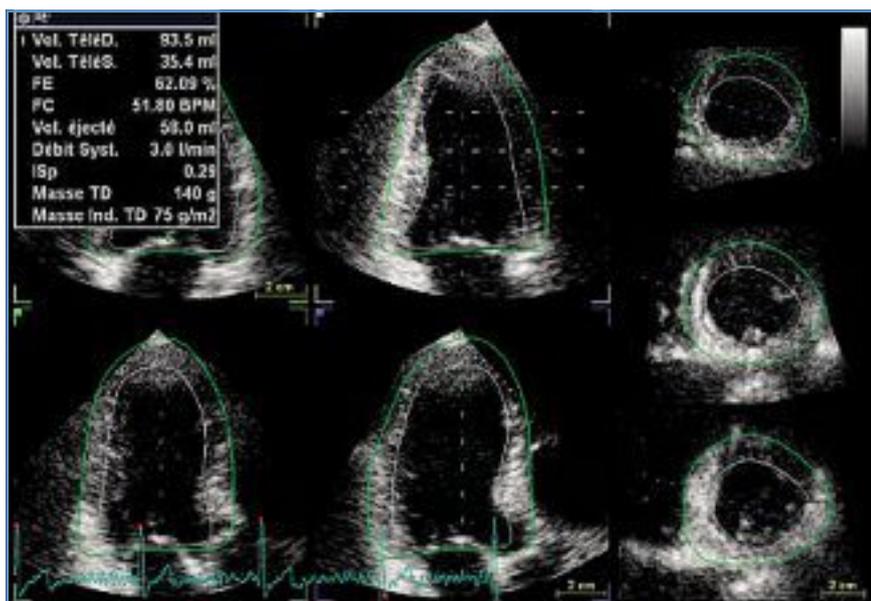


FIG. 3 : Calcul de la masse VG en 3D.

>>> Pour le **ventricule droit**, les avancées sont encore plus nettes que pour le VG, même s'il reste des limites liées à la forme particulière du VD. On peut déterminer des volumes VD, une fraction de raccourcissement et une fraction d'éjection, avec une surestimation du fait de la prise en compte de la chambre d'éjection du VD. L'évaluation de la fonction systolique VD repose sur la mesure du TAPSE et de l'onde S tricuspide mesurée en DTI.

>>> Pour l'**oreillette gauche**, le standard est le volume de l'OG avec une valeur seuil de 34 mL/m<sup>2</sup> (**tableau II**). Il y a peu de données sur le volume de l'oreillette droite et peu de validations, l'évaluation reposant toujours sur la surface de l'OD.

### Monitoring échographique

Des recommandations publiées dans le *Journal of the American Society of Echocardiography* insistent aussi sur le *monitoring* répété de l'échographie cardiaque et de certains paramètres (E/e' mitral, veine cave inférieure, volumes VG et VD, ITV sous-aortique,

PAPs, TAPSE) pour le suivi évolutif des patients dans des situations critiques hémodynamiques comme l'insuffisance cardiaque, l'embolie pulmonaire, l'épanchement péricardique ou en peropératoire [2].

### Cardiomyopathie hypertrophique

Les recommandations européennes sur le diagnostic et la prise en charge de la cardiomyopathie hypertrophique de l'adulte et de l'enfant [3], publiées fin 2014, insistent sur le rôle majeur de l'échographie cardiaque dans le diagnostic, mais aussi dans la décision de traitement et le suivi. Chez l'adulte, la définition repose sur la présence d'une épaisseur  $\geq 15$  mm d'au moins 1 segment du ventricule gauche quelle que soit la technique d'imagerie utilisée (échographie, scanner ou IRM) avec, pour l'échographie, une mesure 2D en incidence parasternale gauche grand ou petit axe. L'échographie permet aussi d'évaluer la topographie de l'hypertrophie (classification de Maron), de rechercher une obstruction sous-aortique (définie par un

pic de gradient sous-aortique instantané  $\geq 30$  mmHg au repos ou provoquée par l'épreuve de Valsalva et éventuellement l'échographie d'effort) ou une dilatation atriale. Elle permet également l'évaluation de l'anatomie mitrale et de l'appareil sous-valvulaire mitral, la recherche d'un SAM, l'évaluation des pressions de remplissage et la recherche d'une atteinte ventriculaire droite. L'échographie cardiaque permet enfin d'évaluer les diagnostics différentiels (amylose cardiaque, maladie de Fabry...).

La prise en charge thérapeutique est basée sur la présence de symptômes et d'une obstruction sous-aortique. L'échographie d'effort est recommandée chez les patients symptomatiques avec obstruction intraVG  $< 50$  mmHg. Une étude récente de P. Réant *et al.* [4] a d'ailleurs montré, chez 115 patients avec une CMH (âge moyen  $51,9 \pm 15,2$ ; 66 % hommes; durée de suivi  $19 \pm 11$  mois), évalués au repos et en échographie d'effort, qu'un *strain* global longitudinal de repos  $GLS \leq 15$  % au repos et un gradient intraVG  $\geq 50$  mmHg au pic de l'effort étaient indépendamment associés à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires (HR: 3,8 [p = 0,017] et 3,3 [p = 0,028], respectivement).

Le traitement par bêtabloquant est prescrit en première intention chez les patients symptomatiques avec obstruction intraVG. Chez les patients restant symptomatiques malgré un traitement médical optimal (bêtabloquant, vérapamil, disopyramide, diltiazem), une obstruction intraVG (gradient sous-aortique maximal  $> 50$  mmHg) doit faire discuter une thérapeutique invasive (alcoolisation ou myectomie septale, voire *pacemaker*) en cas d'HVG  $> 17$  mm et d'obstruction intraVG de localisation sous-aortique.

Par ailleurs, l'échographie cardiaque intervient dans le calcul du risque à 5 ans de survenue d'une mort subite qui

# L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

prend en compte non seulement des critères comme l'âge, l'antécédent de syncope inexplicée, l'antécédent familial de mort subite < 40 ans ou à tout âge si rapportée à une CMH, la présence de tachycardie ventriculaire non soutenue au Holter ECG de 48 heures, mais aussi des critères échographiques comme la mesure d'HVG maximale (mm), le pic d'obstruction sous-aortique (mmHg) spontané ou lors de manœuvres de Valsalva, et le diamètre antéro-postérieur atrial gauche.

## Cœur d'athlète

L'approche multimodalité du cœur d'athlète a fait l'objet d'un consensus d'experts de la Société européenne d'imagerie cardiovasculaire [5]. Le cœur d'athlète est caractérisé par un rythme cardiaque lent et une dilatation du cœur. L'imagerie multimodalité a pour but de différencier les modifications physiologiques dues à un entraînement intensif des athlètes des cardiopathies comme la CMH. L'échographie cardiaque est l'examen de première intention pour différencier un cœur d'athlète d'une HVG pathologique. Chez les athlètes entraînés, le diamètre télédiastolique VG n'est pas fréquemment dilaté à plus de 60 mm. Un diamètre télédiastolique > 60 mm, associé à une dysfonction VG et à une anomalie de la fonction diastolique, doit faire suspecter une cardiomyopathie dilatée.

Une HVG chez un athlète d'élite atteint typiquement tous les segments myocardiques et l'épaisseur septale maximale est habituellement < 12 mm. L'épaisseur septale est inférieure chez les athlètes femmes, et plus prononcée chez les athlètes africains que chez les athlètes caucasiens. Dans la CMH, une épaisseur pariétale maximale > 15 mm atteint principalement le septum basal et est associée, dans 20 % des cas, à d'autres caractéristiques comme le SAM. Après un déconditionnement physique

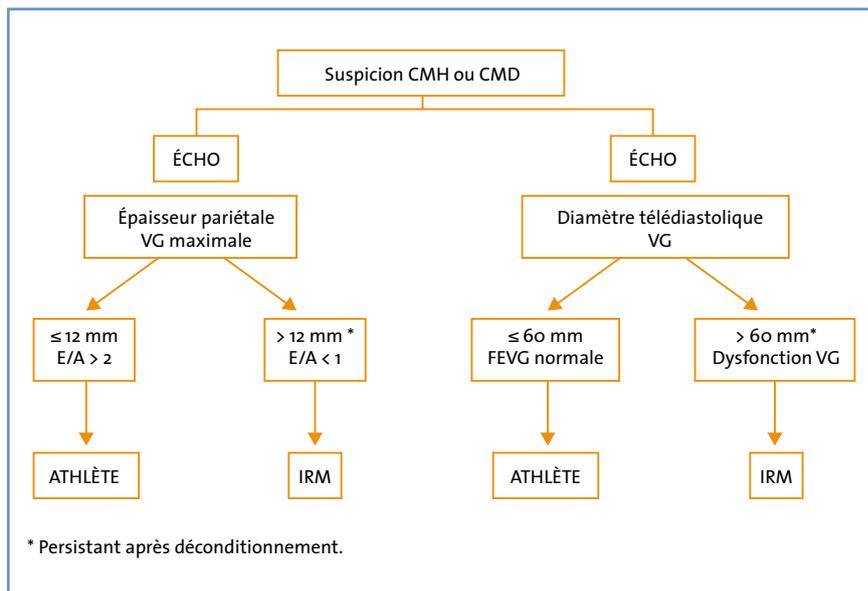


Fig. 4 : Algorithme pour différencier cœur d'athlète et CMH ou CMD, proposé par le groupe d'experts européens.

de 3 mois, une réduction de l'épaisseur pariétale est observée chez les athlètes et non dans la CMH.

Chez les athlètes, l'HVG est associée à une FEVG normale, un volume d'éjection normal ou augmenté, et une onde S'mitrale > 9 cm/s. La fonction diastolique est souvent supranormale chez les athlètes (E/A > 2, e' augmenté, E/e' bas). Cependant, une fonction diastolique normale ne doit pas faire exclure une HVG pathologique. La dilatation de l'oreillette gauche est commune dans de larges cohortes d'athlètes, à cause de l'augmentation de la pression auriculaire gauche. Les limites supérieures du diamètre antéro-postérieur de l'oreillette gauche (45 mm chez la femme et 50 mm chez l'homme) ont été définies chez les athlètes. Le volume OG est recommandé, préféré au diamètre ou à la surface, mais les valeurs normales chez les athlètes n'ont pas été définies. La valeur normale chez les sujets sains sédentaires (34 mL/m<sup>2</sup>) peut conduire à une mauvaise classification de dilatation auriculaire gauche chez l'athlète.

Un remodelage VD excentrique est commun chez les athlètes, tandis que la survenue d'un remodelage concentrique VD est peu claire. Le diagnostic différentiel de dysplasie ventriculaire droite arythmogène doit être évalué par échographie cardiaque et IRM. Quand l'échographie cardiaque ne permet pas de conclure, l'IRM permet une évaluation morphologique performante et une évaluation fonctionnelle. Le rehaussement tardif donne des informations diagnostiques additionnelles, en plus des mesures géométriques (fig. 4).

## Endocardite infectieuse

Ont aussi été publiées cette année les recommandations européennes sur les endocardites infectieuses, dans lesquelles sont rappelés les rôles essentiels de l'échographie cardiaque transthoracique et/ou transœsophagienne dans le diagnostic (tableau IV) et la prise en charge de l'endocardite infectieuse, mais aussi dans l'évaluation du pronostic, le suivi sous traitement, ainsi que pendant et après la chirurgie (tableau V).

Diagnostic	Classe	Niveau
L'ETT est recommandée comme la modalité d'imagerie de première ligne en cas de suspicion d'endocardite infectieuse.	I	B
L'ETO est recommandée chez tous les patients avec une suspicion clinique d'EI et une ETT négative ou non diagnostique.	I	B
L'ETO est recommandée chez les patients avec une suspicion clinique d'EI avec une prothèse valvulaire ou un dispositif intracardiaque.	I	B
L'ETO est recommandée chez tous les patients avec une suspicion clinique d'EI et une ETT négative ou non diagnostique.	I	B
L'ETT répétée et/ou ETO dans les 5-7 jours est recommandée en cas d'examen initial négatif si la suspicion clinique reste élevée.	I	C
Une échocardiographie doit être considérée en cas de bactériémie à <i>Staphylococcus aureus</i> .	IIa	B
Une ETO doit être considérée chez les patients avec suspicion d'EI, même en cas d'ETT positive, excepté en cas d'EI sur valve native droite isolée avec une ETT de bonne qualité et de données échocardiographiques sans équivoque.	IIa	C

**TABLEAU IV :** Rôle de l'échographie cardiaque dans l'endocardite infectieuse.

Suivi sous traitement médical	Classe	Niveau
La répétition de l'ETT et/ou ETO est recommandée dès qu'une complication est suspectée (nouveau souffle, insuffisance cardiaque, embolie, fièvre persistante, abcès, BAV).	I	B
La répétition de l'ETT et/ou ETO doit être recommandée durant le suivi d'EI non compliqué, pour détecter des complications silencieuses et monitorer la taille de végétation. Le délai et le type d'examen (ETT ou EO) de l'examen répété dépend des données initiales, du type de micro-organisme et de la réponse initiale au traitement.	IIa	B
<b>Échocardiographie peropératoire</b>		
L'échographie peropératoire est recommandée dans tous les cas d'EI nécessitant une chirurgie.	I	B
<b>Suivi après la fin du traitement</b>		
Une ETT est recommandée à la fin du traitement antibiotique pour l'évaluation cardiaque et valvulaire morphologique et fonctionnelle.	I	C

**TABLEAU V :** Recommandations de l'échocardiographie dans le suivi sous traitement, en peropératoire et après la fin du traitement de l'endocardite infectieuse.

## Bibliographie

1. LANG RM, BADANO LP, MOR-AVI V *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015; 28:1-39.
2. PORTER TR, SHILLCUTT SK, ADAMS MS *et al.* Guidelines for the use of echocardiography as a monitor for therapeutic intervention in adults: a report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015;28:40-56.
3. ELLIOTT PM, ANASTASAKIS A, BORGER MA *et al.* 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2014;35: 2733-2779.
4. RÉANT P, REYNAUD A, PILLOIS X *et al.* Comparison of resting and exercise echocardiographic parameters as indicators of outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015;28: 194-203.
5. GALDERISI M, CARDIM N, D'ANDREA A *et al.* The multi-modality cardiac imaging approach to the Athlete's heart: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015;16:353.
6. HABIB G, LANCELLOTTI P, ANTUNES MJ *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*, 2015;pii:ehv319. [ahead of print].

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

# Quoi de neuf en imagerie par IRM et scanner ?



→ J. GAROT

IRM Cardiovasculaire –  
Institut Cardiovasculaire  
Paris Sud (ICPS),  
Hôpital Privé Jacques  
Cartier, Ramsay-Générale  
de Santé, MASSY.

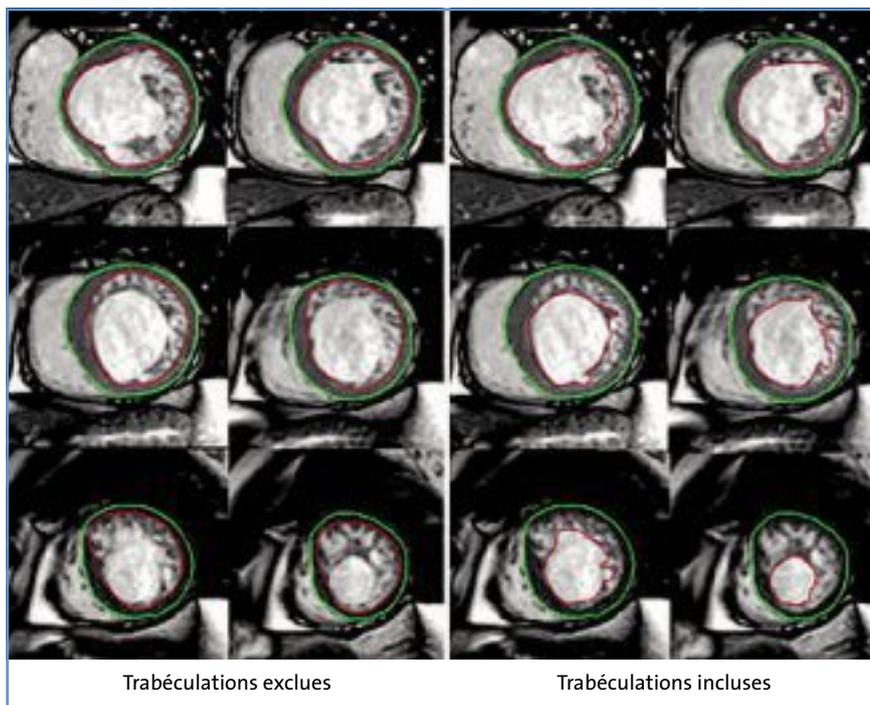
## Quelles nouveautés en IRM pour 2015 ?

### 1. Les cardiomyopathies à l'honneur

#### ● CMD non ischémique

La présence de trabéculations marquées est souvent observée chez les patients porteurs d'une cardiomyopathie dilatée non ischémique ; l'impact pronostique de ces aspects phénotypiques n'est pas connu. L'équipe de Louvain a étudié de

manière prospective 162 patients consécutifs (102 hommes, âge moyen  $55 \pm 15$  ans, FEVG  $25 \pm 8$  %) ayant bénéficié d'une IRM cardiaque [1]. La quantité de trabéculations ou myocarde "non compacté" a été déterminée par le rapport non compacté/compacté (NC/C) en vue grand axe, et par le rapport de masses myocardiques non compactée/compactée en vue petit axe VG (fig. 1). Les données ont été comparées à des mesures similaires déterminées chez des sujets sains (âge  $60 \pm 10$  ans).



**FIG. 1 :** Ciné IRM en vues petit axe du VG de la base à l'apex chez un patient présentant une CMD. Les trabéculations du VG sont exclues du calcul de la masse du VG à gauche et incluses à droite. Le rapport de masses VG NC/C peut être déterminé (8-10 coupes sont utilisées en pratique pour la bonne couverture anatomique du VG).

Les auteurs rapportent que 36 % des patients ont un rapport NC/C  $\geq 2,3$  en vue grand axe, et 44 % ont un rapport de masse NC/C en vue petit axe supérieur à 95 % de l'intervalle de confiance des sujets contrôles. Ces rapports NC/C n'ont pas de corrélation avec les autres marqueurs usuels cliniques, échographiques ou par IRM. Sur un suivi médian de 3,4 ans, 29 patients ont présenté un événement cardiaque majeur (12 décès d'origine cardiovasculaire, 8 transplantations cardiaques, 4 assistances circulatoires, et 5 arrêts cardiaques ressuscités ou chocs appropriés).

En analyse univariée, les facteurs prédictifs de survenue d'événements cardiovasculaires sont le tabagisme, la classe fonctionnelle NYHA, la pression artérielle, les volumes téléstistoliques et télédiastoliques du VG et du VD, la FEVG, la FEVD, et la présence d'un rehaussement tardif intramyocardique.

L'analyse multivariée retient comme facteurs prédictifs indépendants de survie sans événement la FEVG et la présence d'un rehaussement tardif (RR : 0,922, IC95 % : 0,878-0,967 ;  $p = 0,001$  et RR : 1,096, IC95 % : 1,004-1,197 ;  $p = 0,04$  ; respectivement). Après ajustement sur les variables de base, les

rapports NC/C en distance ou en masse (surface) n'ont pas de valeur prédictive sur la survenue d'événements. Les auteurs n'ont pas reporté de taux d'événements thromboemboliques différents chez les patients ayant des rapports NC/C (distance ou masse) élevés. Ainsi, le pronostic des patients présentant une CMD non ischémique ne semble pas être modifié par la présence de trabéculations marquées du VG. Il faut garder à l'esprit que les patients n'ont pas été étudiés d'un point de vue génétique et on ne peut donc tirer aucune conclusion sur l'impact pronostique d'une telle pathologie lorsqu'elle est confirmée génétiquement. Enfin, le nombre de patients et d'événements est assez restreint, ce qui invite à une certaine prudence et souligne la nécessité d'autres études de confirmation.

#### ● La cartographie T1 a le vent en poupe

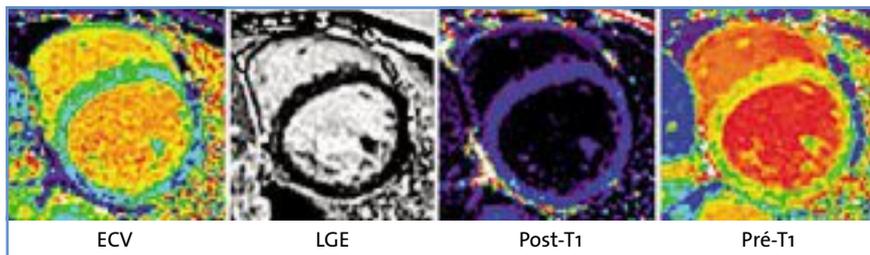
Les nouvelles séquences permettent de déterminer de manière rapide et fiable les cartographies de temps de relaxation T1 du myocarde. Lorsqu'elles sont appliquées avant et après injection de gadolinium, elles donnent accès à la fraction de volume extracellulaire, une mesure de l'importance de la fibrose interstitielle diffuse du myocarde (et non plus la fibrose macroscopique de remplacement que l'on met en évidence par la séquence de rehaussement tardif conventionnelle). Cette fibrose interstitielle joue un rôle central dans les processus de pathogénèse au cours de diverses cardiomyopathies (fig. 2).

Les études préliminaires démontrent un fort potentiel pronostique de ce paramètre au cours de diverses cardiomyopathies. Une équipe australienne très en vue dans ce domaine rapporte une étude importante de validation des séquences IRM pour la quantification de la fibrose interstitielle diffuse [2]. Ainsi, 11 patients en attente de transplantation cardiaque et 8 patients devant bénéficier d'une myomectomie pour CMO ont bénéficié d'une IRM avant les procédures chirurgicales. La fibrose macroscopique et interstitielle est quantifiée sur les prélèvements anatomopathologiques et comparée à la détermination de cette fibrose en IRM. Pour la fibrose interstitielle diffuse, les auteurs rapportent une très bonne corrélation entre les temps T1 post-contraste et les mesures anatomopathologiques à la fois au niveau segmentaire ( $r = -0,64$ ;  $p = 0,002$ ), mais aussi en analyse par patient ( $r = -0,78$ ;  $p = 0,003$ ). Il existe également des corrélations significatives entre l'étendue du rehaussement tardif en IRM et la fibrose macroscopique en histologie, avec une efficacité maximale pour des seuils de 6 DS en IRM ( $r = 0,91$ ;  $p < 0,001$ ).

Une équipe de Londres a étudié la valeur pronostique de la cartographie T1 et du volume extracellulaire dans l'amylose AL [3]. Ainsi, 100 patients et 54 témoins ont bénéficié de cartographies T1 pré- et post-contraste et du calcul du volume extracellulaire myocardique. Le volume extracellulaire moyen est augmenté

dans l'amylose par rapport aux témoins ( $p < 0,001$ ). Le T1 natif pré-contraste est augmenté dans l'amylose ( $1080 \pm 87$  vs  $954 \pm 34$  ms;  $p < 0,001$ ). Ces paramètres sont corrélés à la probabilité prétest d'atteinte cardiaque, aux biomarqueurs, ainsi qu'à la fonction systolique et diastolique du VG. Au cours d'un suivi médian de 23 mois, 25 patients sont décédés. Un volume extracellulaire  $> 0,45$  est associé à un RR de décès de 3,84 (IC95 % : 1,53-9,61;  $p = 0,004$ ), et un T1 pré-contraste  $> 1044$  ms à un RR de 5,39 (IC95 % : 1,24-23,4;  $p = 0,02$ ). En analyse multivariée, le volume extracellulaire est un facteur prédictif indépendant de mortalité (RR: 4,41; IC95 % : 1,35-14,4), après ajustement sur E/E', la FEVG, la dysfonction diastolique et le NT-proBNP. Ces données confirment le fort potentiel de ces marqueurs (au-delà de la fonction VG) pour la détermination du pronostic dans diverses cardiopathies.

Le T1 natif du myocarde est diminué chez les patients présentant une maladie de Fabry avec atteinte cardiaque, avant la survenue de l'hypertrophie. Ce paramètre non invasif est vraisemblablement le premier à traduire l'accumulation intramyocytaire des sphingolipides. Dans cette étude anglaise, un total de 63 patients porteurs d'une maladie de Fabry confirmée (génotype) a bénéficié d'une IRM (cartographie T1 natif), d'un ECG et d'une échocardiographie [4]. L'HVG est absente chez 40 % des patients. Le T1 natif du myocarde chez les patients atteints de Fabry avec HVG, Fabry sans HVG, et chez les contrôles est de  $853 \pm 50$ ;  $904 \pm 46$  et  $968 \pm 32$  ms (tous les  $p < 0,0001$ ). La reproductibilité de mesure du T1 sur 2 IRM effectuées à 24 heures d'intervalle est excellente. Chez les patients porteurs d'un Fabry mais sans HVG, un T1 natif du myocarde bas est associé avec un *strain* longitudinal abaissé en échocardiographie ( $-18 \pm 2$  % vs  $-22 \pm 2$  %;  $p = 0,001$ ) et une atteinte précoce de la fonction diastolique (E/E' = 7 [6-8] vs 5 [5-6];



**FIG. 2 :** Cartographies T1 pré- et post-contraste chez un patient présentant une CMD. Pas de fibrose macroscopique décelable en rehaussement tardif (LGE). La cartographie de fraction de volume extracellulaire permet d'accéder à l'importance de la fibrose myocardique interstitielle diffuse (calibration sur hématochrome) nettement augmentée (ECV, patient atteint de CMD).

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

$p = 0,028$ ). L'étude confirme la baisse précoce du T1 du myocarde en cas de maladie de Fabry, démontre la bonne reproductibilité de la mesure du T1, et met en évidence une association entre le T1 abaissé et les paramètres fins de fonction VG chez les patients sans HVG.

● **Valeur pronostique de l'IRM dans les myocardites aiguës**

Une étude française a porté sur la valeur pronostique des critères en IRM (fonction VG, œdème, rehaussement tardif) chez des patients présentant des signes de myocardite aiguë documentés en IRM [5]. Sur une cohorte prospective de 203 patients et un suivi moyen de 19 mois, les auteurs montrent que la

présence et l'étendue de l'œdème myocardique en phase initiale ne représente pas un facteur de mauvais pronostic. De même, l'étendue des lésions de rehaussement tardif ne constitue pas un facteur péjoratif sur le risque de survenue d'un critère combiné d'événements cliniques majeurs (fig. 3). En analyse multivariée, le seul facteur prédictif indépendant est l'altération initiale de la FEVG.

**2. Et les athlètes ?**

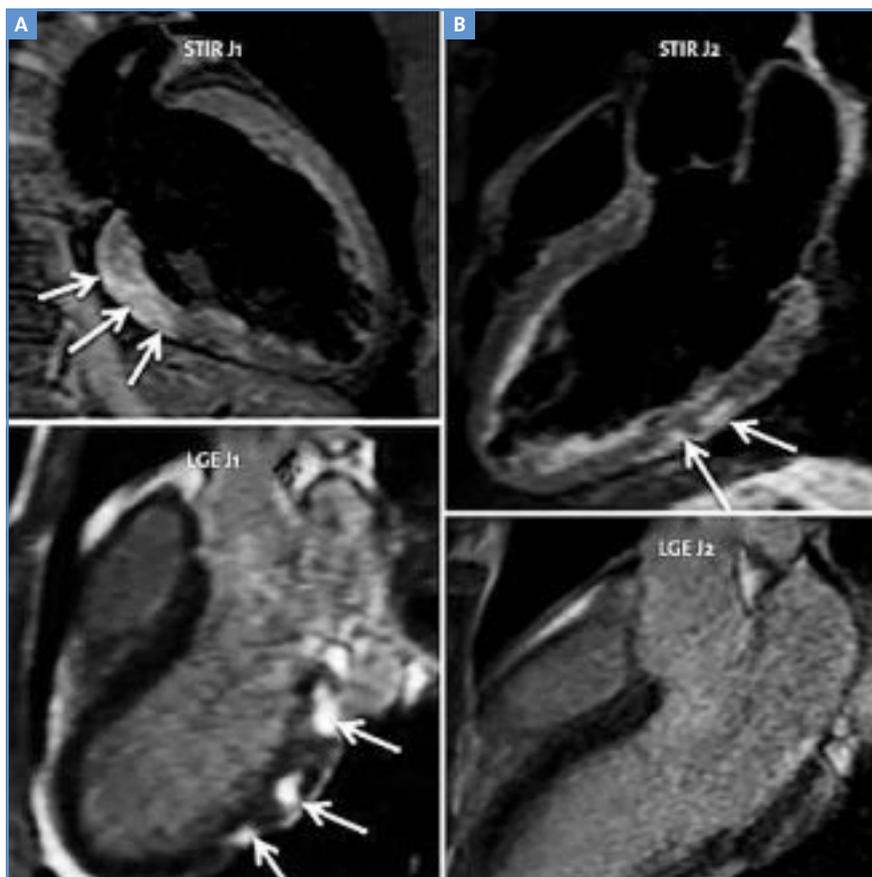
L'exercice physique intense et prolongé impose des contraintes disproportionnées sur le VD, ce qui peut induire un remodelage proarythmogène du VD chez certains athlètes. Une échocardiographie et une IRM d'effort ont été

réalisées chez 17 athlètes présentant des arythmies ventriculaires (TV), chez 10 athlètes sans TV, et 7 témoins non athlètes (3 groupes) [6]. Pour l'échocardiographie, les auteurs ont enregistré le rapport pression-surface télésystolique du VD, les modifications du raccourcissement de surface du VD, et les vitesses systoliques de l'anneau tricuspide.

Les paramètres issus de l'IRM ont été combinés à des mesures invasives pour donner accès aux ratios pression-volume télésystoliques du VG et du VD, aux volumes ventriculaires, aux fractions d'éjection au repos et durant l'effort. Les mesures de fonction ventriculaire au repos sont identiques dans les 3 groupes, ainsi que la fonction VG durant l'exercice. À l'opposé, l'augmentation des modifications de fraction de raccourcissement de surface du VD lors de l'exercice, de la vitesse systolique de l'anneau tricuspide et du ratio pression-surface télésystolique du VD est moindre chez les athlètes présentant des TV comparativement aux athlètes sans TV et aux témoins ( $p < 0,0001$ ). Lors de l'IRM à l'effort, la baisse du volume télésystolique du VD, l'augmentation de la FEVD et du ratio pression-volume télésystolique du VD sont significativement réduits chez les athlètes avec TV par rapport aux athlètes sans TV et aux témoins ( $p < 0,01$ ). Les courbes ROC montrent que les mesures à l'effort sur le VD peuvent discriminer avec précision les athlètes présentant ou non des arythmies ventriculaires (AUC 0,96 ; 0,89-1,00,  $p < 0,0001$ ). Chez des athlètes ayant une fonction ventriculaire normale au repos, l'effort révèle une dysfonction contractile du VD chez ceux d'entre eux qui présentent des TV. Le stress du VD à l'effort semble être un test non invasif intéressant, permettant de stratifier le risque rythmique chez les athlètes.

**3. Infarctus récent**

Une équipe madrilène a étudié de manière expérimentale la survenue et



**FIG. 3 :** IRM réalisée à J1-J2 chez un patient présentant des lésions œdémateuses de myocardite aiguë en STIR et des lésions de rehaussement tardif assez étendues (A), et chez un patient présentant des lésions de myocardite plus modérées (B).

l'évolution chronologique de l'œdème myocardique au cours de la première semaine après une ischémie/reperfusion [7]. Vingt cochons ont subi une ischémie/reperfusion à thorax fermé de 40 mn et ont été sacrifiés à 120 mn (n = 5), 24 heures (n = 5), 4 jours (n = 5) et 7 jours (n = 5). Une IRM (STIR et cartographie T2) est réalisée à chaque étape du protocole jusqu'au sacrifice. Cinq cochons supplémentaires ont été sacrifiés après une IRM de base (animaux témoins). Chez tous les animaux, la reperfusion est associée à une augmentation significative du T2 au sein de la région ischémique. À l'IRM de 24 heures, les T2 reviennent à des valeurs normales (identiques aux T2 témoins). Puis les T2 augmentent à nouveau de manière progressive et systématique sur les IRM à J4 et J7. À J7, les T2 sont aussi élevés que ceux enregistrés juste après la reperfusion. L'analyse histologique du contenu en eau du myocarde au sein de la région ischémique montre la même évolution bimodale, avec un pic lors de la reperfusion et à J7, et une baisse significative à 24 heures. Cette étude intéressante vient chambouler l'idée généralement acceptée que l'œdème myocardique apparaît rapidement après une ischémie/reperfusion pour se maintenir en plateau durant les 7 premiers jours.

La thromboaspiration est recommandée au cours des angioplasties primaires chez les patients présentant un infarctus avec élévation du ST. La thromboaspiration n'a pas été évaluée en cas de non-élévation du ST (NSTEMI).

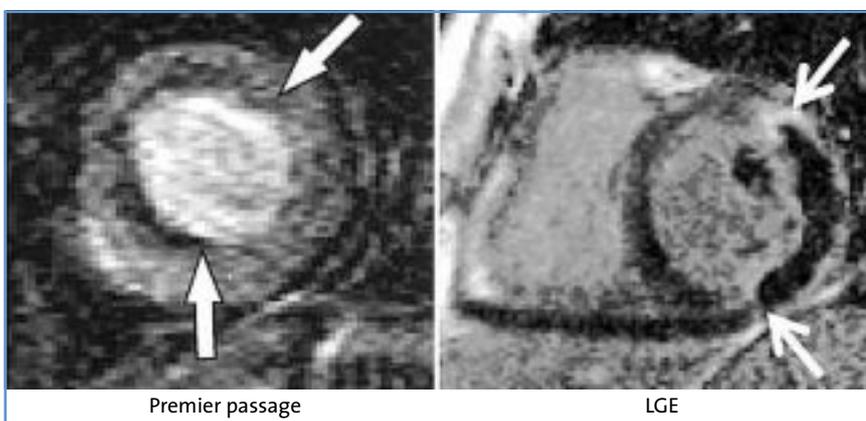
L'étude prospective multicentrique allemande TATORT-NSTEMI a randomisé 440 NSTEMI patients à la thromboaspiration (n = 221) comparée à l'angioplastie conventionnelle (n = 219) [8]. Le critère primaire de jugement est l'étendue de l'obstruction microvasculaire par IRM durant les 4 premiers jours (**fig. 4**). L'étendue de l'obstruction microvasculaire n'est pas différente dans le groupe thromboaspiration vs angioplastie conventionnelle (2 % de la masse myocardique vs 1,4 % ; p = 0,17). La taille de l'infarctus n'est pas différente dans ces 2 groupes (8,6 % vs 7,4 % respectivement ; p = 0,46), de même que l'index de sauvetage myocardique (63,3 vs 65,6, respectivement ; p = 0,45). De manière similaire, le Blush grade et le flux TIMI ne sont pas significativement différents. Il n'y a pas de différence en termes d'événements cliniques à 6 mois entre ces deux groupes.

## Quelles nouveautés en scanner ?

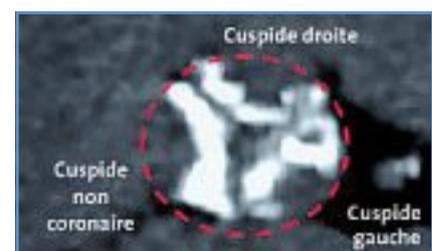
### 1. Maladies cardiaques structurelles

Un registre international incluant une équipe française a étudié chez 794 patients présentant une sténose valvulaire aortique l'impact pronostique de la charge en calcifications valvulaires par le scanner (charge absolue et relative par rapport à la taille de l'anneau) [9]. Au cours du suivi, les auteurs dénombrent 440 implantations valvulaires aortiques et 194 décès (115 sous traitement médical). L'analyse univariée montre une forte association entre la charge en calcifications valvulaires et la survie. Après ajustement sur divers paramètres (âge, sexe, maladie coronaire, diabète, symptômes, sévérité de la sténose aortique, fraction d'éjection VG), la charge absolue ou relative en calcifications valvulaires est un facteur prédictif indépendant de mortalité sous traitement médical, avec une valeur ajoutée par rapport aux autres paramètres cliniques ou échocardiographiques. Ces paramètres sont également prédictifs de manière indépendante de la mortalité globale. Ainsi, les mesures des calcifications valvulaires aortiques par le scanner sont intéressantes, non seulement pour le diagnostic mais également pour stratifier le risque chez les patients présentant une sténose aortique (**fig. 5**).

Diverses études ont démontré le potentiel et l'apport du scanner au cours de pathologies cardiaques structurelles. De manière non exhaustive, on peut retenir :

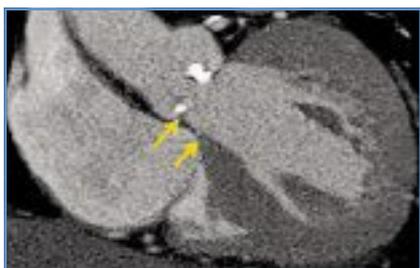


**FIG. 4 :** Image extraite d'une séquence de perfusion dynamique (premier passage, à gauche) chez un patient A ayant présenté un infarctus antérieur récent et bénéficié d'une ATL de l'IVA. Notez la présence d'une obstruction microvasculaire précoce lors du premier passage intra-myocardique de contraste ("early MVO"). Image extraite d'une séquence de rehaussement tardif (LGE, 10 mn après contraste, à droite) chez un patient B ayant présenté un infarctus latéral récent et bénéficié d'une ATL de la CX. Notez la présence d'une obstruction microvasculaire tardive lors du rehaussement tardif ("late MVO").



**FIG. 5 :** Calcifications valvulaires aortiques sévères au scanner chez un patient présentant un RAC serré.

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE



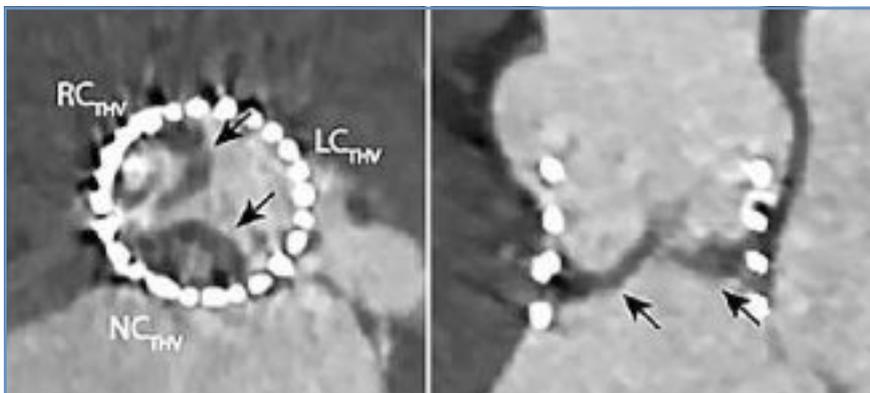
**FIG. 6 :** Méthode de mesure de la longueur du septum membraneux au scanner en vue coronale (entre les flèches).

– la valeur de certains paramètres scan-nographiques (anneau aortique, valves aortiques, jonction AV, longueur du septum membraneux) pour prédire le risque de bloc AV chez les patients bénéficiant d'un TAVI (**fig. 6**) [10];

– la valeur prédictive de critères fins de quantification et de localisation des calcifications aortiques (anneau, valves) sur la survenue de fuite para-prothétique après TAVI et sur la nécessité de post-dilatation (n = 150 patients) [11];

– la meilleure compréhension, grâce au scanner, de l'adaptabilité des cusps aortiques à la dilatation annulaire [12];

– la valeur diagnostique du scanner pour mettre en évidence les thromboses de valves aortiques post-TAVI (prévalence de 4 % sur des scanners effectués entre 1 et 3 mois post-TAVI avec la valve Edwards Sapien XT, n = 140 patients) (**fig. 7**) [13].



**FIG. 7 :** Scanner réalisé 3 mois après TAVI montrant un épaississement avec atténuation des valves prothétiques en vues transverse (**gauche**) et longitudinale (**droite**), aspect compatible avec un thrombus valvulaire aortique.

## 2. Insuffisance coronaire

L'étude SCOT-HEART est probablement l'étude clinique la plus marquante de l'année 2015 pour le scanner, visant à évaluer l'impact du scanner coronaire sur le diagnostic, la prise en charge et le pronostic chez les patients ayant une pathologie coronaire stable suspectée [14]. Il s'agit d'une étude multicentrique (12 centres écossais) prospective ouverte, avec une randomisation 1:1 en 2 groupes (prise en charge avec scanner coronaire vs prise en charge conventionnelle sans scanner). Le critère de jugement principal est la mise en évidence certaine d'une insuffisance coronaire à 6 semaines.

Entre novembre 2010 et septembre 2014, les auteurs ont randomisé 4 146 patients. 47 % des patients se sont présentés avec un diagnostic initial d'insuffisance coronaire et 36 % comme ayant un angor stable. La réalisation d'un scanner coronaire a permis à 6 semaines de reclasser les patients comme ayant une insuffisance coronaire chez 558 (27 %), et comme présentant un angor dû à une lésion coronaire chez 481 (23 %) (vs seulement 1 % dans le groupe prise en charge conventionnelle). À la fois la certitude du diagnostic d'insuffisance coronaire (RR: 2,56; p < 0,001) et sa fréquence (1,09; p = 0,01) ont augmenté;

la certitude du diagnostic d'angor lié à une lésion coronaire a augmenté (RR: 1,79; p < 0,001), mais la fréquence de ce diagnostic semble avoir diminué (0,93; p = 0,12). La réalisation du scanner a conduit à un changement de stratégie d'investigation (15 % vs 1 %; p < 0,0001) et de traitement (23 % vs 5 %; p < 0,0001), mais n'a pas modifié la sévérité des symptômes à 6 semaines, ni les admissions à l'hôpital pour douleur thoracique. La réalisation du scanner a induit une augmentation des taux de coronarographies invasives et d'angioplasties. Sur un suivi de 1,7 ans, la pratique du scanner est associée à une réduction de 38 % (cependant non significative) de la survenue d'infarctus fatal et non fatal (n = 26 vs 42; RR: 0,62, IC95 % : 0,38-1,01; p = 0,0527).

Des progrès technologiques constants caractérisent le développement du scanner coronaire. Toutes ces avancées ne seront pas détaillées afin de ne pas allonger l'article et de privilégier les études ayant un potentiel impact clinique. Nous pouvons cependant citer les progrès incessants de l'imagerie myocardique de perfusion par le scanner, de l'imagerie hybride SPECT-CT, de la détermination par CT de la FFR, du CT double énergie, des procédés de post-traitement d'images pour s'affranchir en partie des images et artefacts de *stents* et de calcifications (soustraction d'images), de l'imagerie fine de la plaque coronaire, de l'identification des facteurs prédictifs de succès de désobstruction dans les occlusions coronaires complexes. Enfin, l'atténuation du gradient transluminal ("TAG") semble être une approche prometteuse pour améliorer la performance diagnostique du scanner dans l'appréciation de la sévérité des sténoses calcifiées [15].

## Bibliographie

1. AMZULESCU MS, ROUSSEAU MF, AHN SA *et al.* Prognostic impact of hypertrabeculation and noncompaction phenotype in dilated cardiomyopathy: A CMR Study. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015;8:934-946.



JANUMET est indiqué en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie des patients adultes diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la dose maximale tolérée de metformine seule (indication remboursée).

En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiantes, si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c, l'association metformine + inhibiteur DPP4 peut être proposée si la survenue d'hypoglycémie ou la prise de poids sont préoccupantes (Recommandations HAS Diabète Janvier 2013).

Efficacité  
Preuves\*  
Expérience



Illustration schématique et pas nécessairement représentative des effets cliniques

HbA1c

Janumet®  
(sitagliptine/metformine, MSD)

La poursuite et le renforcement des mesures hygiéno-diététiques et la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire sont la première stratégie à mettre en œuvre chez le patient diabétique.

**INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Chez les patients adultes diabétiques de type 2, JANUMET® est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique : • chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association sitagliptine/metformine. En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiantes, si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c, l'association metformine + inhibiteurs de la DPP-4 peut être proposée si la survenue d'hypoglycémies ou la prise de poids sont préoccupantes. (Recommandation 18a HAS Diabète) • en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c, l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs de la DPP-4 peut être proposée. (Recommandation 21a HAS Diabète) • en addition à l'insuline (trithérapie) lorsque l'insuline et la metformine, seules, à doses stables, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

**POSOLOGIE :** JANUMET® doit être pris 2 fois par jour au cours des repas. La dose maximale quotidienne recommandée de sitagliptine est de 100 mg. La dose de metformine restera celle déjà prise par le patient. Lorsque JANUMET® est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant, ou à l'insuline, envisager une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline pour réduire le risque d'hypoglycémie. JANUMET® doit être administré avec prudence chez les patients âgés de plus de 75 ans et avec surveillance de la fonction rénale. Tous les patients doivent suivre un régime alimentaire adapté. **CONTRE-INDICATIONS :** JANUMET® est contre-indiqué • chez les patients avec hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients • acidocétose diabétique, pré-coma diabétique • insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance créatinine < 60 ml/min) • affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale (déshydratation, infection grave, choc, administration intravasculaire de produits de contraste iodés) • maladies aiguës ou chroniques pouvant provoquer une hypoxie tissulaire (insuffisance cardiaque ou respiratoire, IDM récent, choc) • insuffisance hépatique • intoxication éthylique aiguë, alcoolisme • allaitement. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :** • JANUMET® ne doit pas être utilisé chez les diabétiques de type 1, pour le traitement de l'acidocétose diabétique, chez l'enfant de moins de 18 ans, en cas de grossesse ou d'allaitement. Si une patiente envisage une grossesse ou découvre qu'elle est enceinte, il convient d'arrêter le traitement par JANUMET® et d'effectuer le relais par l'insuline le plus tôt possible. • L'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de survenue de pancréatite aiguë.

De très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès ont été également rapportés. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale intense et persistante. En cas de suspicion, JANUMET® doit être arrêté ainsi que les autres médicaments suspects. Si la pancréatite aiguë est confirmée, JANUMET® ne doit pas être réintroduit. A utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de pancréatite. • Lorsque JANUMET® est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie de ces derniers peut s'avérer nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie. • Contrôler la créatininémie au moins 1 fois par an si la fonction rénale est normale et au moins 2 à 4 fois par an si la créatininémie est supérieure ou égale à la limite supérieure de la normale, et chez les sujets âgés. Prudence quand la fonction rénale est susceptible d'être altérée (instauration d'un antihypertenseur, diurétique, ANS). • L'acidose lactique est une complication métabolique très rare mais grave qui peut survenir en cas d'accumulation de la metformine. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales et une hypothermie suivie d'un coma. Devant toute suspicion d'acidose métabolique, le traitement doit être arrêté et le patient doit être hospitalisé d'urgence. Les facteurs de risque tels que l'insuffisance rénale, le jeûne prolongé, la consommation excessive d'alcool, la cétose, un diabète mal équilibré, l'insuffisance hépatique et toute affection associée à une hypoxie, doivent être évalués. • Des cas graves de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Ces réactions incluent anaphylaxie, angio-œdème et lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson. Elles sont apparues dans les 3 premiers mois, certains cas après la 1<sup>ère</sup> prise. Si une telle réaction est suspectée, arrêter JANUMET®.

• En cas d'administration intravasculaire de produits de contraste iodés lors des examens radiologiques, JANUMET® doit être arrêté avant ou au moment de l'examen et n'être réintroduit qu'après un délai de 48 heures, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale. • En cas d'intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale, spinale ou épidurale, JANUMET® doit être interrompu 48 heures avant et le traitement ne sera habituellement repris que 48 heures au moins après l'intervention, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale. • En cas de modification de l'état clinique chez les patients dont le diabète de type 2 était préalablement équilibré, rechercher immédiatement des signes d'acidocétose ou d'acidose lactique. En cas de survenue d'une forme quelconque d'acidose, JANUMET® doit être arrêté immédiatement et d'autres mesures correctives appropriées doivent être mises en place. **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :** • Chez les patients à risque de toxicité de la digoxine : une surveillance doit être effectuée en cas d'association de JANUMET® et digoxine. • Interaction avec les glucocorticoïdes, beta-2 agonistes et diurétiques : informer les patients du risque d'hyperglycémie et contrôler plus fréquemment la glycémie; si nécessaire adapter la posologie du traitement antidiabétique. • Interactions avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) : les IEC peuvent provoquer une baisse de la glycémie. Si nécessaire, adapter la posologie de l'antihyperglycémiant pendant le traitement par l'IEC et après son arrêt. • Médicaments cationiques éliminés par sécrétion tubulaire rénale : surveiller étroitement le contrôle glycémique et adapter la dose ; si nécessaire envisager la modification du traitement antidiabétique. • Risque d'acidose lactique majoré en cas d'intoxication éthylique aiguë : la consommation d'alcool et de médicaments contenant de l'alcool doit être évitée. **EFFETS INDÉSIRABLES (EI) :** • *El fréquents :* hypoglycémie, nausées, flatulence, vomissements, constipation (en cas de co-administration avec un sulfamide hypoglycémiant), goût métallique (rapporté avec la metformine) ; infections des voies respiratoires et rhinopharyngites (rapportées avec la sitagliptine) • *El très fréquents :* hypoglycémie (en cas de co-administration avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline), El gastro-intestinaux rapportés avec la metformine • *El graves ou potentiellement graves* (fréquence indéterminée) : pancréatite aiguë, pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non fatale, réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques, maladie interstitielle pulmonaire, angio-œdème, éruption cutanée, urticaire, vascularite cutanée, lésions cutanées exfoliatives et compris syndrome de Stevens-Johnson, altération de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë, pemphigoid bulleuse, arthropathie. • *Autres EI :* céphalées, somnolence, diarrhées, douleur abdominale haute, étourdissements, acidose lactique, troubles de la fonction hépatique, hépatite, arthralgie, myalgie, arthrose, douleurs des extrémités, douleur dorsale, prurit, bouche sèche (en cas de co-administration avec l'insuline).

• En cas d'administration intravasculaire de produits de contraste iodés lors des examens radiologiques, JANUMET® doit être arrêté avant ou au moment de l'examen et n'être réintroduit qu'après un délai de 48 heures, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale. • En cas d'intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale, spinale ou épidurale, JANUMET® doit être interrompu 48 heures avant et le traitement ne sera habituellement repris que 48 heures au moins après l'intervention, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale. • En cas de modification de l'état clinique chez les patients dont le diabète de type 2 était préalablement équilibré, rechercher immédiatement des signes d'acidocétose ou d'acidose lactique. En cas de survenue d'une forme quelconque d'acidose, JANUMET® doit être arrêté immédiatement et d'autres mesures correctives appropriées doivent être mises en place. **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :** • Chez les patients à risque de toxicité de la digoxine : une surveillance doit être effectuée en cas d'association de JANUMET® et digoxine. • Interaction avec les glucocorticoïdes, beta-2 agonistes et diurétiques : informer les patients du risque d'hyperglycémie et contrôler plus fréquemment la glycémie; si nécessaire adapter la posologie du traitement antidiabétique. • Interactions avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) : les IEC peuvent provoquer une baisse de la glycémie. Si nécessaire, adapter la posologie de l'antihyperglycémiant pendant le traitement par l'IEC et après son arrêt. • Médicaments cationiques éliminés par sécrétion tubulaire rénale : surveiller étroitement le contrôle glycémique et adapter la dose ; si nécessaire envisager la modification du traitement antidiabétique. • Risque d'acidose lactique majoré en cas d'intoxication éthylique aiguë : la consommation d'alcool et de médicaments contenant de l'alcool doit être évitée. **EFFETS INDÉSIRABLES (EI) :** • *El fréquents :* hypoglycémie, nausées, flatulence, vomissements, constipation (en cas de co-administration avec un sulfamide hypoglycémiant), goût métallique (rapporté avec la metformine) ; infections des voies respiratoires et rhinopharyngites (rapportées avec la sitagliptine) • *El très fréquents :* hypoglycémie (en cas de co-administration avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline), El gastro-intestinaux rapportés avec la metformine • *El graves ou potentiellement graves* (fréquence indéterminée) : pancréatite aiguë, pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non fatale, réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques, maladie interstitielle pulmonaire, angio-œdème, éruption cutanée, urticaire, vascularite cutanée, lésions cutanées exfoliatives et compris syndrome de Stevens-Johnson, altération de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë, pemphigoid bulleuse, arthropathie. • *Autres EI :* céphalées, somnolence, diarrhées, douleur abdominale haute, étourdissements, acidose lactique, troubles de la fonction hépatique, hépatite, arthralgie, myalgie, arthrose, douleurs des extrémités, douleur dorsale, prurit, bouche sèche (en cas de co-administration avec l'insuline).

• Les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit apparaissent le plus souvent en début de traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas.

\* Dans le cadre des indications validées par l'AMM.

Avant de prescrire, pour des informations complètes, consulter le RCP disponible sur le site [www.medicaments.gouv.fr](http://www.medicaments.gouv.fr), en particulier pour toutes les contre-indications, les mises en garde, les précautions d'emploi, les interactions, les effets indésirables, et les conditions de remboursement.



1 comprimé  
2 fois/jour  
au cours  
des repas

