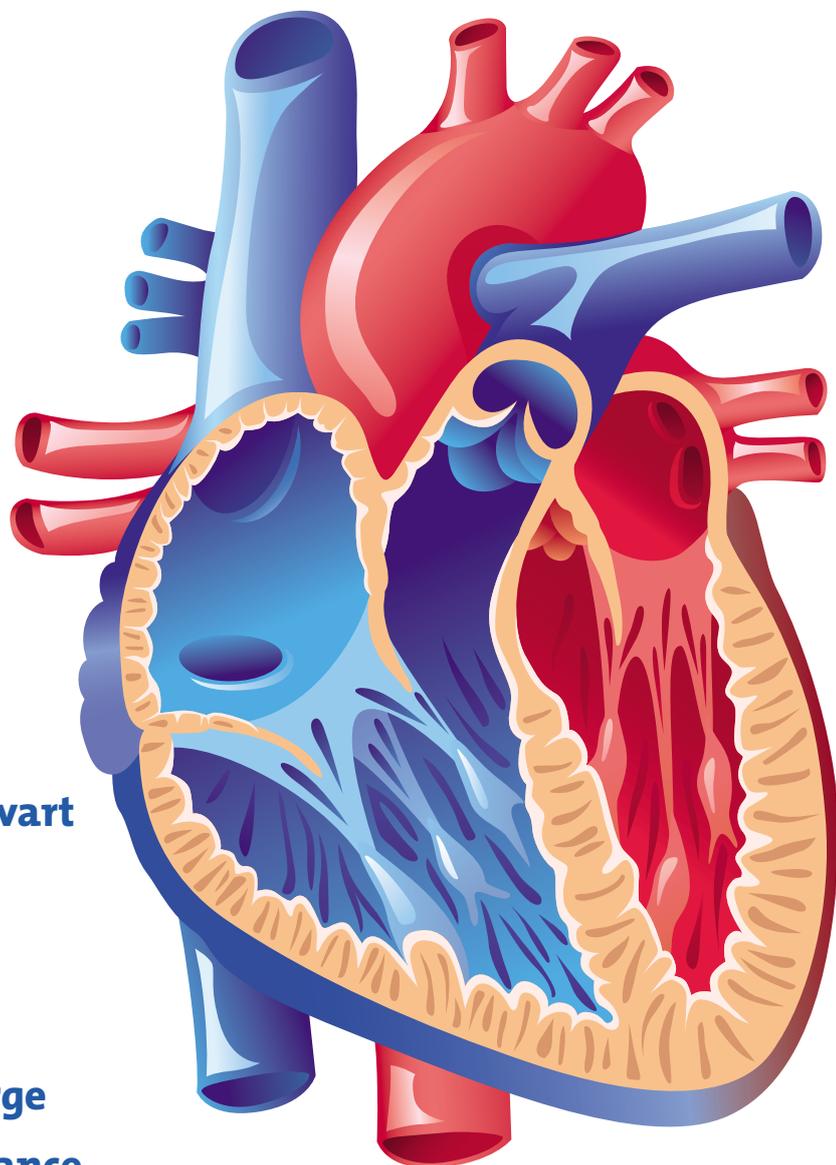


LE DOSSIER : L'étude du VD en pratique



Le billet du mois de François Diévert

**FA : contrôle du rythme
ou de la fréquence ?**

**État des lieux de la prise en charge
de l'insuffisance cardiaque en France**

Thérapie cellulaire : qu'en attendre aujourd'hui ?

Actualités en cardiologie du sport



NOUVEAU

Praxbind[®]
idarucizumab

L'agent de
réversion spécifique
de Pradaxa[®]

2,5 g/50 mL - Solution injectable / pour perfusion

Vers plus de maîtrise



Praxbind[®] est l'agent de réversion spécifique du dabigatran et est indiqué chez les patients adultes traités par Pradaxa[®] (dabigatran etexilate) quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise :

- Pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes,
- En cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés⁽¹⁾.



Non remboursé et non agréé aux collectivités à ce jour. Pris en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'ATU accordée le 06/11/2015. Réservé à l'usage hospitalier

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

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

1 • Résumé des Caractéristiques du Produit Praxbind[®].

 **Boehringer
Ingelheim**

Baisse de l'espérance de vie : on aura tout entendu...

"Je vous l'avais bien dit."

~ Épitaphe sur la tombe d'un hypochondriaque.

Les faits

Le 19 janvier 2016, l'Insee (Institut national de la statistique et des études économiques) a publié son bilan démographique annuel. Et, particularité inhabituelle, en 2015, il a été constaté une diminution de l'espérance de vie à la naissance par rapport à l'année précédente. En 2015, en France métropolitaine, l'espérance de vie à la naissance a donc été évaluée à 79 ans pour les hommes et 85,1 ans pour les femmes, soit une diminution de 3 mois et demi par rapport à l'année précédente pour les hommes comme pour les femmes. Cette diminution est une première en France depuis 1969, car jusqu'alors, l'espérance de vie avait régulièrement progressé, même si celle des femmes avait déjà diminué en 2002 et 2012. Hormis ces deux accidents dans la progression, au cours des 60 dernières années, en France, hommes et femmes ont gagné 14 ans de vie en moyenne.



→ F. DIÉVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Selon le bilan de l'Insee, 599 000 personnes sont décédées en France en 2015, soit 41 000 de plus qu'en 2014. Quelle en est la raison ? Est-ce un événement conjoncturel ? Ou bien sommes-nous face à une tendance qui s'installe ? Les chercheurs de l'Insee ont fourni une raison documentée de cette diminution de l'espérance de vie, en faisant un phénomène conjoncturel. Mais, comme déjà en 2013, cela n'a pas empêché de nombreux commentateurs, journalistes, politiques et/ou "experts" en santé publique de tirer la sonnette d'alarme sur l'air de *"on vous avait bien dit que tout va de plus en plus mal"*. Après quelques données complémentaires concernant le calcul de l'espérance de vie et les explications fournies par l'Insee concernant les chiffres de 2015, ce billet présentera quelques-unes des conclusions vite tirées de la constatation d'une diminution de l'espérance de vie, conclusions relevées dans la presse grand public dite sérieuse, sur des blogs et sur les ondes.

L'espérance de vie

L'espérance de vie calculée pour une année représente la durée de vie moyenne d'un groupe de personnes qui seraient soumises, âge après âge, aux conditions de mortalité de l'année. L'espérance de vie est un calcul, celui d'une donnée fictive, réalisé à partir des conditions de mortalité du moment. Sur Wikipédia, il est possible de trouver une explication simple du mode de calcul de l'espérance de vie pour les personnes

BILLET DU MOIS

nées une année donnée. Les lignes qui suivent reprennent l'exemple qui y est fourni. Le calcul de l'espérance de vie à la naissance d'une population encore vivante au moment de l'étude s'opère en deux phases :

>>> Dans un premier temps, les démographes calculent la probabilité de décéder à chaque âge (la probabilité de mourir à 1 an, à 2 ans, etc.) : pour cela, ils rapportent le nombre de personnes décédées à un âge donné au nombre de personnes ayant cet âge dans la population l'année considérée. Par exemple, les démographes ont calculé qu'en 2000, 0,08 % des Français âgés de 30 ans sont décédés en cours d'année. Ce même calcul est étendu à tous les âges possibles, de 0 à l'âge le plus élevé de la population analysée. Les démographes obtiennent ainsi le taux de mortalité par âge.

>>> Dans un second temps, les démographes se basent sur une génération fictive de 1 000 personnes. Sachant que la mortalité des individus qui ont moins de 1 an en 2000 est de 4 ‰, ils retirent 4 individus et ainsi de suite : à l'âge de 30 ans, ils retirent 0,08 % des individus restants, et ce jusqu'à ce qu'il ne reste plus aucun individu. À la fin de l'opération, tous les membres de cette génération fictive sont décédés, il ne leur reste alors plus qu'à faire la moyenne des âges de décès observés.

On comprend rapidement quelques-unes des limites de cet indicateur. L'une d'elles est qu'il s'agit d'une projection à partir des données disponibles une certaine année. Et, de toute évidence, un enfant né en 2015 ne connaîtra pas tout au long de sa vie les conditions de mortalité du moment. Sa réelle espérance de vie pourra être plus importante si les progrès de l'hygiène et/ou de la médecine perdurent ou se majorent, ou si apparaissent des techniques prolongeant la durée de vie. Elle pourra aussi être plus faible en cas de catastrophe écologique ou de guerre, par exemple. Cet indica-

teur n'est donc qu'une hypothèse, mais il a l'immense vertu de permettre des comparaisons : spatiales (entre régions et pays), temporelles (entre différentes périodes de l'histoire), économiques (entre des moyens, comme la part des dépenses de santé dans le PIB, et des résultats)...

Une autre limite est que la mortalité par tranche d'âge est une fraction. Il faut donc, pour chaque âge, disposer de deux données : le numérateur, c'est-à-dire tous les actes de décès par âge d'une année donnée (cela est permis car le Code civil oblige les mairies à déclarer à l'Insee tout événement relatif à l'état civil, et donc les certificats de décès), mais surtout le dénominateur, c'est-à-dire le nombre de personnes par tranche d'âge, l'année du calcul. Ainsi, dire qu'il y a 0,08 % des personnes âgées de 30 ans qui sont décédées en 2000 suppose de connaître avec une certaine précision le nombre de personnes âgées de 30 ans habitant la France en 2000. Or, comme le recensement global de la population n'est pas fait chaque année, le dénominateur est donc une extrapolation statistique à partir d'un échantillon et de son évolution supposée.

Les causes de la diminution constatée

Face à la constatation d'une diminution de l'espérance de vie en 2015, trois hypothèses semblent devoir être envisagées : une erreur de calcul, un effet conjoncturel et l'amorce d'un changement durable. Avant d'envisager les causes, il faut évaluer la valeur de ces trois hypothèses, car les causes et les moyens à envisager pour pouvoir y remédier seront alors sensiblement différents.

Comme il a été dit plus avant, l'erreur de calcul reste possible par une potentielle mauvaise appréciation du dénominateur de la fraction dans l'évaluation du taux de mortalité par année d'âge. Pour

possible qu'elle soit, cette erreur serait somme toute modeste et n'expliquerait pas une telle variation de l'indicateur d'une année sur l'autre. Surtout, elle n'expliquerait pas un accroissement du nombre absolu de décès de 41 000 d'une année sur l'autre, sauf à envisager que le dénominateur, donc la taille de la population, a cru très fortement (naissances et flux migratoires positifs).

Si l'erreur de calcul est peu probable, quelques éléments sont alors importants pour juger de la cause potentielle, notamment les tranches d'âge dans lesquelles ont été constatées les augmentations du nombre de décès, les indications des causes fournies dans les certificats de décès et aussi la période de l'année pendant laquelle les décès ont été plus nombreux. Or, les démographes de l'Insee disposent de ces renseignements. Ainsi, ils ont pu attribuer la diminution de l'espérance de vie constatée en 2015 à un effet purement conjoncturel. Ils ont ainsi expliqué que trois phénomènes se sont conjugués pour expliquer la surmortalité lors de l'année analysée : un épisode grippal très long lors des 3 premiers mois de l'année, responsable à lui seul de 24 000 décès, un épisode de canicule responsable de 2 000 décès et une vague de froid au mois d'octobre à l'origine de 4 000 décès. Enfin, le recul de l'espérance de vie a été lié pour l'essentiel à la hausse de la mortalité chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

Cette explication repose-t-elle sur des données fiables ? Oui, si l'on considère les données exprimées d'une certaine façon. Ainsi, en 2014, il y a 1 530 décès par jour en moyenne, mais avec des variations saisonnières : la période estivale étant plus clémente, il y a eu 1 440 décès par jour de juin à août 2014 et, la période hivernale étant plus à risque, il y a eu 1 600 décès par jour de janvier à mars 2014. Dès lors que l'on connaît le nombre moyen de décès par jour, le nombre de décès par classe d'âge et les causes supposées des décès (et ce, malgré

les imprécisions des certificats de décès), il est possible d'établir la ou les cause(s) les plus plausibles d'une variation de mortalité d'une année sur l'autre. Par exemple, il est possible tout à la fois de déterminer qu'une épidémie de grippe particulièrement virulente ou longue est à l'origine d'un excès de décès pendant une période donnée d'une année donnée dans une classe d'âge donnée.

Les vannes sont ouvertes

1. On vous cache la vérité

Ainsi, les choses paraissent simples : la diminution de l'espérance de vie constatée en 2015 serait un phénomène conjoncturel, sans plus en l'état actuel des données disponibles, et seules les données qui arriveront dans les années à venir permettront de juger si cette hypothèse reste la bonne. Plus encore, l'excès de mortalité étant constaté chez les sujets de plus de 65 ans, il s'agit de sujets nés avant 1950 et non pas d'un début de surmortalité de sujets jeunes. Cependant, malgré ces indications, l'hypothèse d'une tendance lourde qui va s'inscrire dans le temps et toucher les sujets jeunes a été retenue par plusieurs commentateurs, et ce, de toute évidence, dans le seul dessein d'étayer des théories selon lesquelles *"tout va de plus en plus mal. La preuve, l'espérance de vie diminue, comme on l'avait prédit..."*. Et il a semblé parfois n'y avoir aucune retenue de la part de ces commentateurs, dont l'objectif semble essentiellement de disposer d'un nouvel argument pour défendre une thèse. Plus encore, pour certains de ces commentateurs, si l'Insee a indiqué que la diminution de l'espérance de vie était conjoncturelle, c'est qu'elle participe à un complot visant à cacher les vraies raisons et à *"ne pas effrayer le bon peuple"*.

Ainsi, par exemple, le titre et le sous-titre d'un article de l'actualité en ligne d'un hebdomadaire grand public à fort tirage : *"Baisse de l'espérance de vie : sortons du*

déni! Les Français vivent moins vieux. Une baisse non pas conjoncturelle, mais due à la dégradation de l'environnement des générations nées après 1960."

Ou encore cette phrase, dans un autre hebdomadaire grand public : *"Comme les statisticiens ne sont ni médecins ni nutritionnistes, ils en rendent responsables la dernière épidémie de grippe et les grosses chaleurs de l'été dernier qui n'ont pourtant pas grand-chose à voir avec la canicule de 2003."* Le journaliste auteur de ces lignes explique ensuite les vraies causes (selon lui) de la diminution de l'espérance de vie : c'est donc qu'il doit être tout à la fois statisticien, médecin et nutritionniste et, plus encore, qu'il doit disposer de la base de données de l'Insee.

2. La tendance est grave, pire qu'au moment de la dernière guerre mondiale

Grand titre d'un journal télévisé : *"Démographie : recul historique de l'espérance de vie en France."* Certes, il y a du vrai, mais si un événement potentiellement conjoncturel devient un événement historique, qu'en sera-t-il des vrais événements historiques ? Et que dire de ce commentaire d'un grand journal économique quotidien : *"Décidément, 2015 mérite son titre d'annus horribilis. C'est du moins le constat qui s'impose à la lecture du bilan démographique annuel de l'Insee, publié ce mardi 19 janvier."* Cette façon d'écrire un commentaire laisse implicitement penser que certains événements ayant marqué l'année 2015, comme l'augmentation du taux de chômage ou les attentats terroristes ou bien encore la prise de conscience du réchauffement climatique, pourraient être la cause de la diminution de l'espérance de vie.

Autre commentaire, cet intertitre paru dans un article d'un autre grand hebdomadaire relatant la nouvelle : *"600 000 décès : la France n'a jamais connu autant de morts depuis la seconde guerre mondiale"* [sic]. Cette mise en

perspective a été reprise dans des versions approuvées dans divers autres commentaires. C'est donc si grave que ça ? Cette mise en perspective suscite deux questions : pourquoi un tel parallèle ? Quelle est la validité de la comparaison ? Concernant le parallèle, on peut penser à une volonté journalistique de sensationnalisme, mais avec un message implicite : la situation actuelle est tellement mauvaise (chômage, attentats, morosité...) que nous en sommes arrivés à avoir eu plus de morts en une année en France que lors de la seconde guerre mondiale.

Concernant la réalité des chiffres, disons-le, ils ne peuvent et ne devraient pas être comparés pour plusieurs raisons, notamment parce qu'ils recouvrent des réalités complètement différentes. Tout le monde comprend d'emblée que le chiffre de 600 000 est un chiffre absolu : il s'agit approximativement du nombre total de décès enregistrés en France en 2015 et non du nombre total de décès enregistrés parmi les Français durant la seconde guerre mondiale, mais de l'excès absolu de décès enregistrés à cette époque, chiffre fourni par les historiens ayant tenté de faire le bilan humain de cette guerre.

Une comparaison adaptée, pour ne pas dire honnête, devrait comparer soit les nombres absolus de tous les décès, soit les nombres absolus de tous les excès de décès et, plus encore, rapporter ces nombres au dénominateur correspondant à la population de l'époque considérée. En faisant de la sorte, si l'on prend comme repère la population française : en 1938, elle était de l'ordre de 42 millions d'habitants et, en 2014, de l'ordre de 66,5 millions d'habitants, soit une supériorité de 50 % en 2014 par rapport à 1938. En 2015, par rapport à 2014, la surmortalité a été, en absolu, de 41 000, soit 0,06 % de la population et pour des raisons *a priori* conjoncturelles. En prenant une mortalité absolue imputable à la guerre estimée comme ayant été de 550 000 pendant 5 ans, soit un nombre

BILLET DU MOIS

absolu de 110 000 par an, cela fait un taux de décès annuel imputable à la guerre de 0,26 %, soit un excès de décès multiplié par 4,4 par rapport à celui constaté en 2015. Surtout, l'excès de mortalité constaté en 2015 a touché des personnes de plus de 65 ans, ce qui n'a probablement pas été le cas entre 1939 et 1944. Ces chiffres sont probablement entachés d'erreurs, mais ils ont pour objectif de rappeler qu'il faut comparer ce qui est comparable.

3. Et en plus, les causes sont bien connues...

Et, comme si l'Insee n'avait rien expliqué, comme si un grand nombre de commentateurs étaient soudain statisticiens, médecins, voire plus encore, les explications concernant la diminution de l'espérance de vie ont fleuri : les vannes se sont vraiment ouvertes, comme en 2013 déjà, lorsque les chiffres de 2012 avaient montré un ralentissement de l'augmentation de l'espérance de vie chez les femmes.

Ainsi, tel cancérologue de renom, cité dans un blog, n'aurait pas hésité à dire que les causes d'une diminution de l'espérance de vie sont parfaitement identifiées. Attention, d'après ce blog, voici ces causes (ou tout au moins une partie car l'espace manquerait) : "L'utilisation massive de **pesticides** dans l'agriculture met l'espèce humaine en danger. Cancer, diabète, obésité, leucémie ou autisme chez l'enfant : pour résoudre ces problèmes de santé publique, il n'y a qu'une réponse possible, c'est de réduire l'utilisation des produits chimiques, et notamment les pesticides... et s'il n'y avait que les pesticides (une "peste", on dirait que leur nom l'insinue). Il y a aussi toute une pléiade d'autres polluants : **radiations**, dues aux essais nucléaires dans l'atmosphère, aux centrales atomiques qui explosent et les autres qui "fuient", à leurs déchets entreposés un peu partout et pas toujours surveillés, aux bombes démantelées pour être remplacées par

d'autres, plus meurtrières, aux accidents d'avions et de sous-marins à propulsion fissile qui transportent l'armement nucléaire, aux mines d'uranium, aux examens médicaux radiologiques distribués sans aucune retenue, aux vols en haute altitude, aux téléviseurs et écrans d'ordinateurs, au radon, gaz radioactif naturel dense présent dans les rez-de-chaussée des maisons en granit ou bâties sur cette roche ; **molécules chimiques industrielles** : comme si cela ne suffisait pas, les industriels ont mis sur le marché environ 100 000 molécules chimiques (dont les pesticides) sans prouver leur innocuité... Ils ne sont pas tous toxiques, mais ils sont partout : dans la nourriture, les vêtements, jouets d'enfant, peintures industrielles et celles d'appartement, agglomérés, poudres de lavage et de nettoyage, médicaments, dans l'essence, le gasoil et le kérosène dont les avions nous aspergent généreusement... La liste est sans fin. Et avec les **nanoparticules**, on refait la même erreur de précipitation : elles sont déjà partout sans que leur innocuité n'ait été testée ; aux **micro-ondes** : personne n'aurait l'idée de mettre sa tête dans un four micro-ondes, mais des centaines de millions d'humains utilisent des téléphones portables fondés sur le même principe ; au **stress** : à cela s'ajoute le stress qui, à tous les niveaux de responsabilité, agresse de plus en plus de personnes. Il n'est pas dû uniquement à la **folie de nos sociétés financiarisées qui, abstraites et déshumanisées, surexploitent les individus en les menaçant constamment de chômage, donc d'exclusion et de misère. De surcroît, elles n'offrent plus assez de compensations par une vie correspondant mieux à notre nature. Comment se reposer et se régénérer sans jamais sortir de ces cercles vicieux, se déconnecter des ordinateurs et téléphones portables, bavarder avec des amis, sortir dans la nature... ?**"

Pour cet autre journaliste d'un grand hebdomadaire, les choses aussi sont simples : "Depuis plusieurs années,

l'augmentation de l'espérance de vie est due pour l'essentiel à la diminution de la mortalité des plus de 65 ans. Pour les autres tranches d'âge, le taux de mortalité ne baisse pratiquement plus. Et si les personnes âgées vivent longtemps – la France compte plus de 20 000 centenaires, du jamais-vu dans l'histoire de notre pays –, c'est le résultat d'une situation très particulière, qui ne se reproduira plus : les plus de 80 ans sont nés entre les deux guerres mondiales, majoritairement à la campagne, dans un environnement peu pollué, avec une alimentation bien plus saine que celle d'aujourd'hui, et un mode de vie beaucoup moins sédentaire. Par ailleurs, ils ont bénéficié, surtout dans la seconde moitié de leur vie, sans conteste, des progrès de la médecine. Malheureusement, les générations suivantes – en particulier celles nées à partir des années 1960 – ont été confrontées dès leur naissance à la pollution, aux effets de l'industrialisation, de l'agriculture, à une alimentation de médiocre qualité nutritionnelle et à la sédentarité."

Le 20 janvier, sur les ondes radio, un journaliste fournissait une cause inverse et, à tout le moins, paradoxale : "Si l'espérance de vie diminue, c'est parce que les gens vivent plus longtemps. S'ils vivent plus longtemps, ils deviennent plus vieux et s'ils sont plus vieux, ils meurent plus." CQFD. Ce raisonnement paraît comique par son paradoxe, mais de fait, il est probable que ce journaliste se soit mal exprimé et qu'il ait voulu dire que les gens âgés sont plus sujets que les plus jeunes aux effets des épidémies de grippe et/ou de la canicule, et que le taux de mortalité dans les tranches d'âge élevées augmente dans ces circonstances, influençant par là-même le calcul de l'espérance de vie.

Enfin, une explication plus politique de la part d'un autre commentateur : "À contre-courant des considérations abstraites, l'espérance de vie est un phénomène socio-économique résultant de facteurs spécifiques. Ce n'est donc pas une

surprise si elle a baissé en 2012, stagne depuis et risque de connaître bientôt une diminution continue. L'augmentation du temps de travail et le renoncement aux soins vont finir par atrophier sérieusement la santé des Français, précisément ceux qui appartiennent à la classe ouvrière contemporaine – celle qui subit des pressions au travail dans les magasins, les centres d'appel, les administrations ou qui se trouve privée d'emploi. C'est le prix à payer de notre époque, dont l'idéologie dominante ne rencontre pas de résistance dans la population. Pour imposer un idéal profitable exclusivement aux plus riches, nos dirigeants sacrifient notre longévité. Avec le consentement général.”

Dans la même veine, un responsable politique, ancien membre d'un gouvernement (entre 2000 et 2002), candidat aux élections présidentielles en 2012, expliquait dans un grand quotidien national et par un message court sur les réseaux sociaux que la diminution de l'espérance de vie était “due au recul de l'âge de départ à la retraite”. Comme quoi, les effets de cette mesure ont dû être rapides. Mais, que dira ce “responsable” politique si l'espérance de vie de 2016 et de 2017 repart à la hausse? Plus encore, c'est tout un parti qui a pris position sur le sujet par un communiqué spécifique, et là, dans la veine, l'environnement devient néfaste: <http://eelv.fr/2016/01/19/baisse-de-lesperance-de-vie-sil-fallait-encore-une-preuve-de-limportance-de-la-question-ecologique/>, communiqué se concluant par “2015 voit le nombre de décès au plus haut depuis l'après-guerre.” Et la boucle est bouclée.

Que conclure?

1. Conclure avant d'analyser : encore un effet du biais de confirmation d'hypothèse

En faisant des cours de méthodologie par ateliers, il m'arrive en entrant dans

un atelier de dire: “L'espérance de vie des gens vivant à la campagne est plus faible que celle des gens vivant en ville. Qu'en pensez-vous?” Aussitôt, les explications fusent: “C'est normal, c'est dû aux difficultés d'accès aux soins, à l'éloignement par rapport aux hôpitaux, aux déserts médicaux...” Entrant alors dans un second atelier, je dis: “L'espérance de vie des gens vivant en ville est plus faible que celle des gens vivant à la campagne. Qu'en pensez-vous?” Aussitôt, les explications fusent: “C'est normal, la vie est plus saine et moins polluée à la campagne, il y a moins de stress...”

On l'aura compris, mis en présence d'une assertion, d'une donnée chiffrée, peu cherchent à en évaluer la validité, peu demandent comment elle a été calculée, peu se demandent la part de hasard de modélisation dans le calcul et son résultat, peu se demandent s'il s'agit d'un épiphénomène ou d'une constante, si, en présence d'une différence, celle-ci est importante, peu demandent si des analyses complémentaires ont permis de juger à quoi est due une éventuelle variation et/ou différence... Mais, nombreux, du moins parmi ceux qui s'expriment, raisonnent d'emblée par réflexe et catégorisation, c'est-à-dire en fonction de schémas causaux préconçus, simples... C'est ce qui semble s'être passé pour plusieurs commentateurs face à l'annonce d'une diminution de l'espérance de vie en 2015. Pourtant, une explication potentielle à la diminution de l'espérance de vie a été fournie par les démographes, mais elle n'a parfois pas été retenue ou, pis encore, elle a été rejetée comme témoignant d'une tromperie.

2. Donner du temps au temps

Actuellement, rien n'indique que la diminution de l'espérance de vie s'inscrit dans une tendance qui va perdurer. Toutefois, il est possible d'envisager que les fluctuations de cet indicateur pourraient être plus fréquentes pour au moins deux raisons: la première est que, si le

taux de personnes âgées augmente, ces personnes pourraient être plus sensibles à divers aléas climatiques; la seconde est que, la durée de vie connaissant une limite, l'augmentation de l'espérance de vie ne pourra tendre que vers une asymptote.

3. Chercher la cause pour agir en conséquence

Si variation d'un indicateur il y a, par essence, il est indispensable d'en chercher la cause: erreur de calcul, phénomène conjoncturel ou tendance perdurant. Les causes, et donc les réponses à y apporter, diffèrent.

Si l'analyse des causes de la fluctuation de l'espérance de vie indique que son fléchissement est dû à une épidémie de grippe et aux effets de la canicule, elle fournit des pistes de réflexion pour agir: faut-il améliorer la couverture vaccinale (en quantité et en qualité)? Faut-il encore améliorer la prévention des effets de la canicule chez les personnes qui y sont particulièrement sensibles?

Mais, par principe, l'évolution de données telles que l'espérance de vie s'apprécie dans la durée, comme pour toute donnée permettant de faire des séries statistiques. Ce n'est que lorsque l'on accède aux données sur une longue durée que l'on peut commencer à tirer des conclusions politiques à partir de l'évolution des causes profondes et durables documentées ou plausibles.

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.



NOUVEAU

Inhibiteur direct du facteur Xa

UN NOUVEL AOD, EN 1 SEULE PRISE PAR JOUR¹



FANV

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

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 est préconisée en deuxième intention, à savoir chez : les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible [2-3] n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ; les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR².

TVP / EP

Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez les patients adultes* (voir rubrique 4.4 du RCP pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable**).

La place de Lixiana[®] dans le traitement de la TVP / EP et la prévention des récurrences de la TVP et de l'EP n'a pas encore été définie en octobre 2015.

* Après une anticoagulation initiale par voie parentérale pendant au moins 5 jours¹.

** Lixiana[®] n'est pas recommandé en alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients présentant une embolie pulmonaire hémodynamiquement instable ou susceptibles d'être traités par thrombolyse ou embolectomie pulmonaire, car la sécurité et l'efficacité de l'edoxaban n'ont pas été établies dans ces situations cliniques¹.



Pour une information complète, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site <http://www.ema.europa.eu> ou scanner ce code.



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

Lixiana[®] fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques visant à minimiser le risque de saignement et comprend un guide destiné aux professionnels de santé que nous vous recommandons de consulter avant toute prescription, ainsi qu'une carte de surveillance destinée à être remise à vos patients.

Lixiana[®] est non disponible, non remboursé, non agréé aux collectivités en octobre 2015 (demande d'admission à l'étude).



AOD : Anticoagulant Oral Direct ; AVK : Antivitamine K ; INR : *International Normalized Ratio* ; RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Lixiana[®].

2. HAS. Bon usage du médicament. Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux ? Juillet 2013 - Mise à jour septembre 2015.

LIX/15/174/AP - 15/10/66261727/PM/010 - Date de diffusion : Janvier 2016.
© Daiichi Sankyo France - SAS au capital de 7 182 320 € - RCS Nanterre 382 677 144.

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 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. Jung, Pr Y. Juillièrre, 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. Fould, 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. Scheubl, 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

IMPRIMERIE

Impression : bialec - Nancy
95, boulevard d'Austrasie
CS 10423 - 54001 Nancy cedex
Commission Paritaire : 0117 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2016



Février 2016 #316

➔ BILLET DU MOIS

- 3 Baisse de l'espérance de vie : on aura tout entendu...**
F. Diévert

➔ LE DOSSIER

Étude du VD en pratique

- 11 Le ventricule droit à l'honneur**
J. Garot
- 13 Étude du ventricule droit en échocardiographie**
M. Simon
- 19 Analyse du ventricule droit par l'IRM**
Ph. Germain, S. El-Ghannudi-Abdo, Th. Caspar
- 27 Étude du ventricule droit : y a-t-il une réelle place pour le scanner?**
J.-F. Paul
- 31 En pratique, on retiendra**

➔ REVUES GÉNÉRALES

- 32 Fibrillation atriale : à quels patients proposer une stratégie de contrôle du rythme ou de la fréquence?**
J.-Y. Le Heuzey

- 37 État des lieux et enjeux de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque en France**

Y. Juillièrre, Ph. Tuppin, A. Gabet, A. Cuerv, V. Olié, Ch. De Peretti, A. Fagot-Campagna

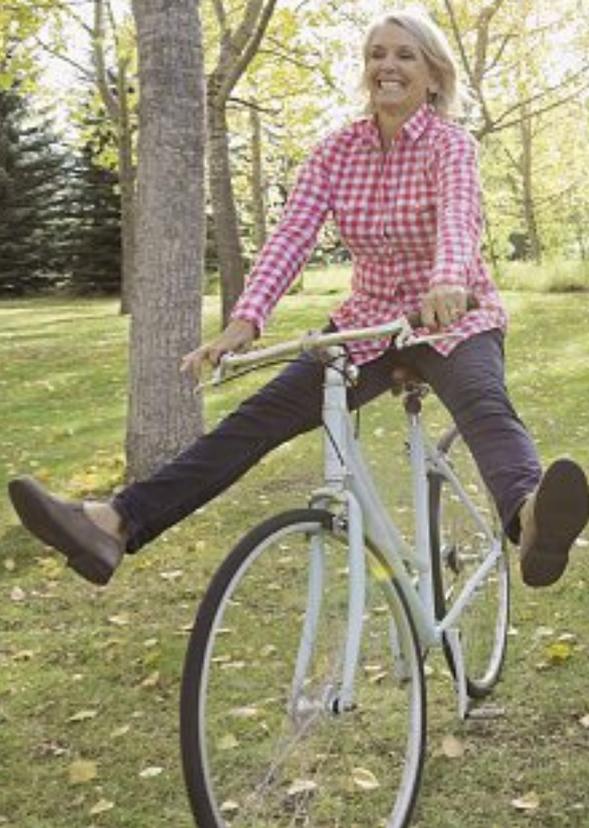
- 41 Thérapie cellulaire : qu'en attendre aujourd'hui?**
J. Roncalli

- 47 Actualités en cardiologie du sport**
F. Carré

Un bulletin d'abonnement est en page 12.

Photo de couverture :
© Sedova Elena@Shutterstock.

► Pour un stress pharmacologique sans effort



Agoniste sélectif des récepteurs A_{2A} de l'adénosine

Rapiscan

regadenoson

400 microgrammes, solution injectable

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Rapiscan est un vasodilatateur coronarien sélectif destiné à être utilisé comme agent de stress pharmacologique lors de la scintigraphie de perfusion myocardique (SPM) chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate.



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

PHARMACOVIGILANCE : 01 60 54 38 22 ou pvexploitant@eurodep.fr **INFORMATION MEDICALE :** infomed@rcpsante.com. Vous pouvez communiquer tout élément d'information relatif à la visite médicale de RCP Santé à cette même adresse. **EXPLOITANT :** Eurodep Exploitant - 10 rue Antoine de Saint Exupéry - 77290 Mity Mory. **DISTRIBUTEUR :** RCP Santé, 64 rue Anatole France 92300 Levallois-Perret, directiongenerale@rcpsante.com

Les données personnelles collectées et traitées par RCP Santé dans le cadre de ses relations avec les professionnels de santé sont enregistrées et réservées à l'usage du ou des services concernés. Vous pouvez vous adresser au Directeur général de RCP Santé par courriel directiongenerale@rcpsante.com pour obtenir communication et, le cas échéant, rectification ou suppression des informations personnelles vous concernant.



LE DOSSIER

Étude du VD en pratique

Éditorial

Le ventricule droit à l'honneur

L'analyse de la morphologie et de la fonction des ventricules est un élément majeur du pronostic et figure dans le compte rendu de toute technique d'imagerie cardiaque. La fonction du ventricule gauche (VG) est un élément pronostique au cours de toutes les cardiomyopathies. Mais la fonction systolique du ventricule droit (VD) est également un facteur pronostique indépendant dans de nombreuses situations. Pourtant, cette dernière est souvent reléguée au second plan, voire négligée.



→ **J. GAROT**
Hôpital Privé J. Cartier, ICPS,
Ramsay-GDS, MASSY.

L'analyse de la fonction VG est bien standardisée pour chacune des grandes techniques d'imagerie (échocardiographie, IRM, scanner, scintigraphie) et les différences de mesures des paramètres déterminants entre chacune de ces techniques sont de mieux en mieux comprises. Une différence de mesure de masse myocardique ou de volume VG entre IRM et échocardiographie ne perturbe plus aucun cardiologue, et les explications à ces différences sont rationnelles et admises.

Le VD a une forme plus complexe, s'enroulant autour du VG, avec une épaisseur myocardique moindre et une fonction systolique plus difficile à appréhender. Les variations anatomiques de morphologie et de fonction VD sont également plus nombreuses.

Pour les plus anciens d'entre nous, le VD doit être moins volumineux que le VG. Et ce dogme ne se base que sur une vue 4 cavités médiane du VG en échocardiographie. Or, lorsque l'on coupe les deux ventricules de la base à l'apex, avec une étude volumique détaillée, le volume total du VD est supérieur au volume du VG (avec notamment un VD plus développé au niveau des segments basaux des ventricules). Sur l'ensemble tridimensionnel, le VD est plus volumineux que le VG en IRM. Globalement, le volume ventriculaire est dans les normes si $< 100 \text{ mL/m}^2$ pour le VD chez la femme et $< 110 \text{ mL/m}^2$ chez l'homme. Pour le VG, les valeurs normales sont également plus basses en échocardiographie par rapport à l'IRM (IRM $< 100 \text{ mL/m}^2$ chez l'homme et $< 90 \text{ mL/m}^2$ chez la femme).

La fraction d'éjection normale du VG en IRM est un peu plus basse que celle de l'échocardiographie (50-65 % en IRM). L'IRM donne des valeurs proches de celles du scanner ou de la scintigraphie synchronisée.

LE DOSSIER

Étude du VD en pratique

Étude du ventricule droit en échocardiographie

RÉSUMÉ: Souvent négligée car difficile de prime abord, l'étude du ventricule droit est essentielle dans l'évaluation pronostique des cardiopathies congénitales ou acquises.

Dans la pratique quotidienne, on peut obtenir en échographie une évaluation rapide et fiable de la fonction ventriculaire droite globale en combinant les valeurs de trois indices faciles à recueillir, disponibles sur la plupart des appareils commercialisés: en Doppler tissulaire, la vitesse maximale du pic de contraction de l'anneau tricuspide latéral et l'accélération du flux de contraction isovolumique, que l'on complète si besoin par le calcul de la fraction de raccourcissement de surface en mode bidimensionnel. Ils sont tous trois porteurs d'une information pronostique indépendante particulièrement péjorative en cas de dysfonction ventriculaire droite.

La place du *strain* et celle du mode 3D restent à définir en fonction des développements technologiques et des études scientifiques à venir.



→ M. SIMON
Clinique Saint-Augustin,
BORDEAUX.

En routine, une grande attention est portée à l'analyse du ventricule et des valves du cœur gauche et, le plus souvent, l'étude du cœur droit se limite au calcul des pressions pulmonaires, le temps d'examen n'étant pas extensible indéfiniment. Les nombreux indices publiés, résumés dans le **tableau I**, démontrent la difficulté d'analyse anatomique et fonctionnelle du VD. Les recommandations de la Société américaine d'échographie médicale parues en 2010 et réactualisées en 2015 les précisent en soulignant pour chacun leurs avantages et limites [1, 2]. Or, la très grande majorité des études publiées citées en référence ne portent que sur des effectifs peu importants (moins de 100 ou, plus souvent, moins de 50 cas), ce qui rend difficile en pratique la comparaison de ces différentes mesures échographiques, en particulier concernant leur signification pronostique.

En pratique quotidienne, on peut rapidement obtenir une évaluation utile

de la fonction ventriculaire droite en s'aidant de quelques mesures simples, à inclure dans tout examen échocardiographique. Dans un but didactique, j'ai choisi de détailler la démarche diagnostique que nous utilisons au quotidien dans notre groupe. Nous l'avons établie au vu des résultats d'une étude menée dans notre laboratoire, en 2011, sur 413 patients consécutifs devant bénéficier d'une intervention de chirurgie cardiaque [3]. Il s'agissait en premier lieu de déterminer l'impact pronostique de la fonction ventriculaire droite mesurée en échographie dans le suivi post-opératoire, laquelle n'est actuellement pas prise en compte dans les scores de risque. L'analyse statistique a permis de mettre en lumière, parmi tous les indices utilisés, ceux qui portent une valeur pronostique indépendante. Cela nous a conduits à adopter une analyse multiparamétrique de la fonction ventriculaire droite, qui nous semble être la plus efficace et la plus précise.

LE DOSSIER

Étude du VD en pratique

Mode bidimensionnel	Morphologie du VD	Diamètre basal : 33 ± 4 mm Diamètre moyen 27 ± 4 mm Épaisseur pariétale 3 ± 1 mm
	Cinétique segmentaire et globale	Appréciation visuelle
	Fraction de raccourcissement de surface	Dysfonction systolique si $< 35\%$ (norme : $49 \pm 7\%$)
Mode TM	TAPSE	Dysfonction systolique si < 17 mm
Doppler tissulaire : mode pulsé à l'anneau	Vélocité de l'onde S : S'	Dysfonction systolique si $< 9,5$ cm/s
	Index de performance VD (Tei)	Valeur normale : $0,26 \pm 0,085$
	Accélération de l'onde présystolique (IVA)	Dysfonction systolique si $< 1,8$ m/s ²
Strain longitudinal	Paroi libre du VD	Dysfonction systolique si > -20 (norme $-29 \pm 4,5$)
Fraction d'éjection 3D		Dysfonction systolique si $< 45\%$ (norme $58 \pm 6,5$)
Pré-charge ventriculaire droite	Pression auriculaire droite	Diamètre et variations respiratoires de la veine cave inférieure E/E'tricuspidé (anormal si > 6)
	Fonction diastolique VD	Pas d'indice fiable disponible
Post-charge ventriculaire droite	PAP systolique	Gradient max IT + POD Flux d'insuffisance pulmonaire (3 gradient protodiastolique – 2 gradient télédiastolique) + POD Temps d'accélération du flux pulmonaire (anormal si < 100 ms)
	Résistances vasculaires pulmonaires	Rapport Vmax IT/ITV sous-pulmonaire $\geq 0,2$ prédit RAP > 2 unités Wood
	Pressions de remplissage VG	Flux Doppler mitral, E/E', durée de l'onde A pulmonaire...

TABLEAU 1 : Les indices utiles à l'évaluation de la fonction ventriculaire droite.

Démarche diagnostique échographique

1. Mode bidimensionnel

L'examen du ventricule droit en échographie débute par l'étude de sa morphologie : on utilise de multiples incidences du fait de la complexité de la géométrie de la cavité ventriculaire, de sa position antérieure proche de la sonde qui diminue la qualité de l'imagerie ultrasonore et de la présence de trabéculations en plus de la bandelette anciforme qui gênent la délimitation précise de l'endocarde (fig. 1). On peut dès lors estimer en mode bidimensionnel sa taille, son volume, sa fonction systolique globale et segmentaire, visuellement puis de manière plus précise si besoin.

L'indice de référence utilisé à l'heure actuelle, validé par de nombreux travaux, est le calcul de la fraction de raccourcissement de surface (FRS) (fig. 2) : en incidence apicale 4 cavités centrée sur le ventricule droit, on mesure la surface télédiastolique (STD) puis télésystolique (STS) de la cavité. On obtient la FRS par simple calcul (STD-STS)/STD. Elle est anormale si elle est $< 35\%$. Entre 35 et 45 %, cet indice n'est pas déterminant pour évaluer la fonction ventriculaire du fait des difficultés de délimitation précise de l'endocarde. On suspecte alors une altération (ou non) de la fonction systolique ventriculaire droite. Il faut garder à l'esprit que les conditions de charge peuvent modifier de façon importante la morphologie et la cinétique globale du ventricule droit : en mode bidimensionnel, une élévation de

la post-charge (HTAp) induira une sous-évaluation de la fonction systolique VD, tandis qu'une baisse de la pré-charge (hypovolémie) induira une surévaluation de cette fonction.

2. Acquisition en mode DTI pulsé de la vitesse de contraction de l'anneau tricuspide latéral

Elle est simple, rapide et offre une excellente reproductibilité. On obtient ainsi une estimation de la vitesse de déplacement instantanée de l'anneau tricuspide latéral, en rapport avec la composante longitudinale de la vitesse de contraction des fibres myocardiques.

En coupe apicale 4 cavités centrée sur le VD, on place la ligne Doppler pulsé de façon à ce que la porte soit sur l'anneau

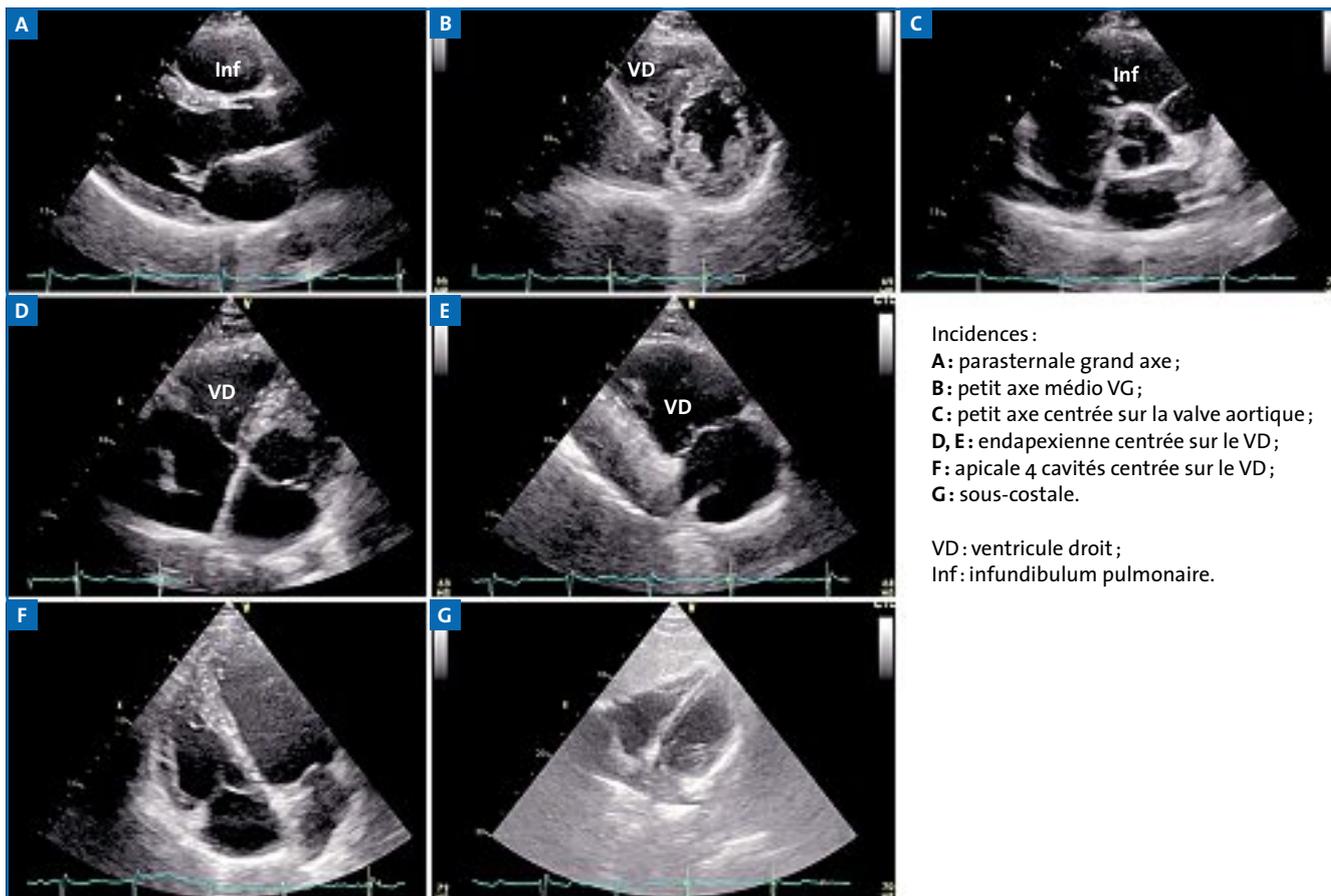


FIG. 1 : Les principales incidences utiles à l'étude du ventricule droit en échographie.

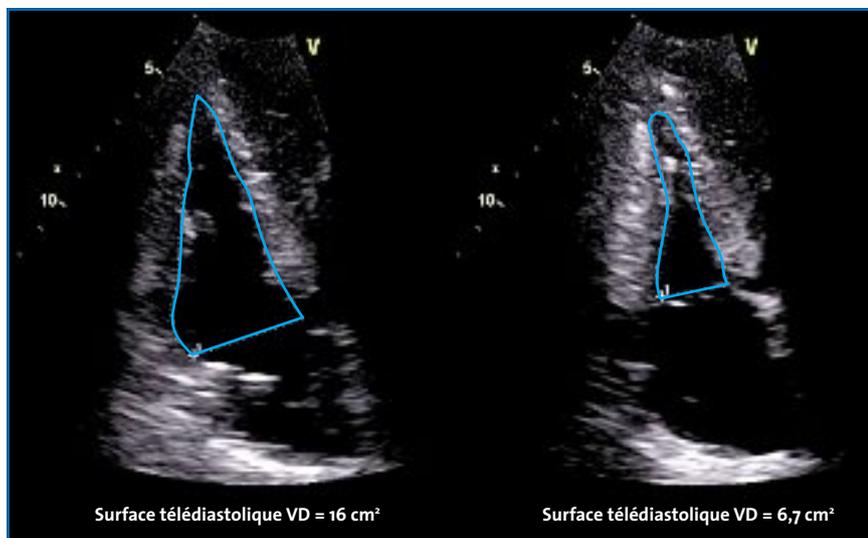


FIG. 2 : Fraction de raccourcissement de surface. Calcul de la fraction de raccourcissement de surface (FRS) à partir d'une incidence apicale 4 cavités centrée sur le ventricule droit (chez un sujet sain) : $FR = \frac{\text{Surface VD télédiast} - \text{surface VD télésyst}}{\text{Surface VD télédiast}} = \frac{16-6,7}{16} \times 100 = 58,7\%$.

tricuspide au niveau de la paroi libre (alignée avec la composante longitudinale de contraction de cette paroi), puis on allume le Doppler pulsé tissulaire (au mieux pendant une courte apnée ou en fin d'expiration, de façon à limiter l'effet de déplacement des structures cardiaques lié à la respiration). On obtient cette courbe avec 2 pics en systole : le pic de vitesse pendant la phase de contraction isovolumique (V_{civ}), puis le pic de vitesse systolique (S') pendant l'éjection VD (fig. 3).

- Vitesse maximale de contraction : S'. C'est l'indice le plus simple à recueillir, avec une excellente reproductibilité, même en cas de conditions d'échogénicité non optimales (réanimation, patient non mobilisable...). Il reste cependant relativement dépendant des conditions

LE DOSSIER

Étude du VD en pratique

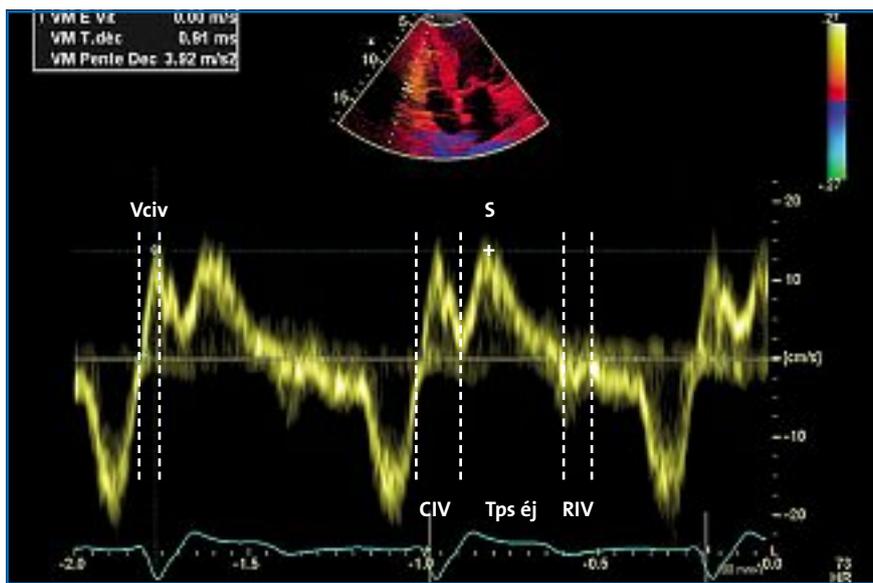


FIG. 3 : Vitesses enregistrées en DTI sur l’anneau tricuspide latéral. CIV : contraction isovolumique ; Tps éj : temps d’éjection ventriculaire droite ; RIV : relaxation isovolumique ; S : vitesse maximale de déplacement de l’anneau tricuspide latéral ; Vciv : vitesse maximale enregistrée pendant la phase de contraction isovolumique. L’accélération du pic de contraction isovolumique (Acc civ) est obtenue en divisant Vciv par le temps séparant le début de la CIV du pic de vitesse Vciv ou plus simplement par la mesure de la pente de la droite figurée ci-dessus en trait plein (dans l’exemple, Acc civ est mesurée à 3,92 m/s², valeur normale).

de charge [3] et n’est pas suffisant pour affirmer l’altération de la fonction ventriculaire droite. Dans notre laboratoire, nous le préférons à la mesure en mode TM de l’amplitude maximale d’excursion systolique de l’anneau tricuspide latéral (TAPSE), redondante par rapport

à S’et qui nous est apparue en pratique quotidienne plus difficile à recueillir, avec une moins bonne reproductibilité, surtout en cas de suspicion de dysfonction ventriculaire droite. De la même façon, en routine, la mesure de l’index de performance myocardique VD (Tei) s’est

révélée moins aisée à utiliser, n’apportant pas d’information complémentaire aux autres indices dans les cas litigieux, car particulièrement sensible à l’augmentation de pression dans l’oreillette droite (pré-charge).

- L’accélération de la vitesse de contraction isovolumique, obtenue par la mesure de la pente du pic de contraction isovolumique (en cm/s²) nous est apparue beaucoup plus intéressante (fig. 3). C’est l’indice le moins dépendant des conditions de charge [3, 4]. En dessous de 1,8 cm/s², il est en faveur d’une altération de la fonction contractile ventriculaire droite globale. En cas de valeur limite de la fraction de raccourcissement de surface (35-45 %) ou de valeur de S’ (8 à 10 cm/s), il permet d’orienter le diagnostic vers une altération significative de la fonction ventriculaire droite, apportant aussi dans notre étude une valeur pronostique indépendante.

3. Qu’en est-il des autres techniques mentionnées dans les recommandations ?

- Le *strain* ventriculaire droit (fig. 4) : c’est la mesure du pic systolique de déformation myocardique sur la paroi latérale

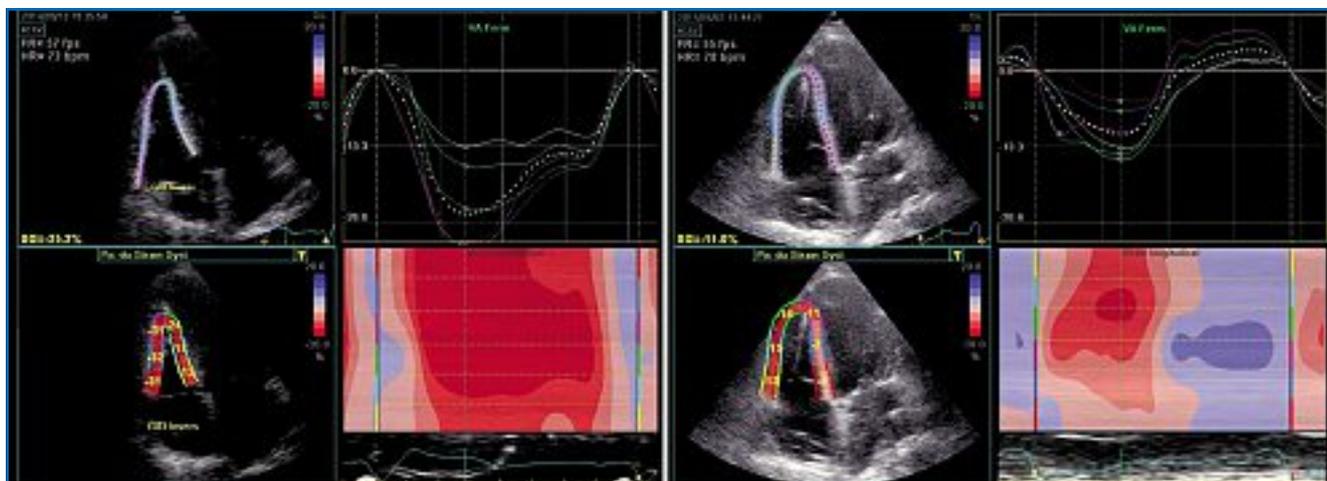
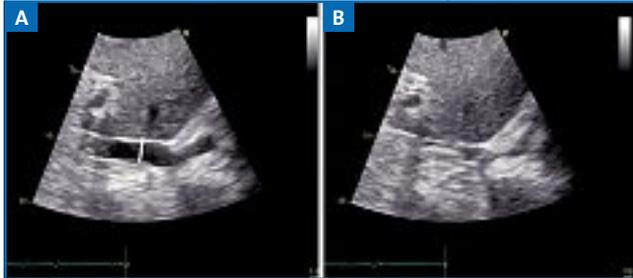


FIG. 4 : Mesure du *strain* ventriculaire droit. Exemple de mesure du *strain* de la paroi ventriculaire droite en 2D *speckle tracking*. À gauche chez un sujet sain : les 3 valeurs calculées sur la paroi libre sont normales, à plus de 30 % (en valeur absolue). À droite dans un cas de dysfonction ventriculaire droite : les 3 valeurs sur la paroi libre sont altérées, toutes inférieures à 20 % (de 13 à 15 % en valeur absolue).

Veine cave inférieure	Variations respiratoires	Estimation POD
Petite (< 15 mm)	Vidange complète en inspiration	5 mmHg
Normale (15-25 mm)	Vidange > 50 %	10 mmHg
Normale (15-25 mm)	Vidange < 50 %	15 mmHg
Dilatée (> 25 mm)	Vidange < 50 %	20 mmHg
VCI et VSH dilatées	Pas de variation	> 20 mmHg



En incidence sous-costale, la mesure du diamètre de la veine cave inférieure s'effectue perpendiculairement à l'axe du vaisseau, à environ 1 cm de son abouchement dans l'oreillette droite, pour plus de précision en mode bidimensionnel, en expiration (A) puis en inspiration (B).

TABLEAU II : Estimation de la pression auriculaire droite (POD) par l'étude des variations respiratoires de la veine cave inférieure.

du ventricule droit en coupe apicale 4 cavités centrée sur le VD. Elle s'effectue *off-line* grâce à un logiciel fourni par le constructeur (on détourne en fait le logiciel conçu pour l'étude du ventricule gauche, en ne retenant que les valeurs obtenues sur la paroi libre du VD, la paroi septale ventriculaire droite n'étant pas analysable séparément de celle du ventricule gauche). Plusieurs études suggèrent un intérêt pronostique dans l'insuffisance cardiaque ou encore dans l'infarctus [5, 6]. Mais cette technique reste en cours de validation, les valeurs obtenues différant selon les constructeurs et variant en fonction des conditions de charge [3].

- Mesure 3D de la fonction ventriculaire droite : elle est *a priori* très séduisante, car elle permet l'évaluation la plus complète des volumes ventriculaires en incluant l'infundibulum [7]. Mais, en pratique, sa mise en œuvre n'est pas envisageable en routine, car elle demande encore un temps trop long. Bien validée chez les témoins sains, elle reste en cours d'évaluation dans les différentes situations pathologiques.

4. Conditions de charge du VD

On ne peut poser le diagnostic de dysfonction ventriculaire droite sans avoir

une évaluation des conditions de charge, le VD y étant particulièrement sensible [8]. En particulier, en cas de dysfonction ventriculaire droite, il faut pouvoir suspecter qu'une part de cette altération est liée à une augmentation de la post-charge, plus probablement réversible qu'une altération de la contractilité.

En pratique quotidienne, on estime la pré-charge (soit la pression auriculaire droite) par l'étude des variations respiratoires de la veine cave inférieure en incidence sous-costale (**tableau II**). La mesure de la taille de l'oreillette droite, du rapport E/E'tricuspide ou l'étude du flux veineux sus-hépatique peuvent

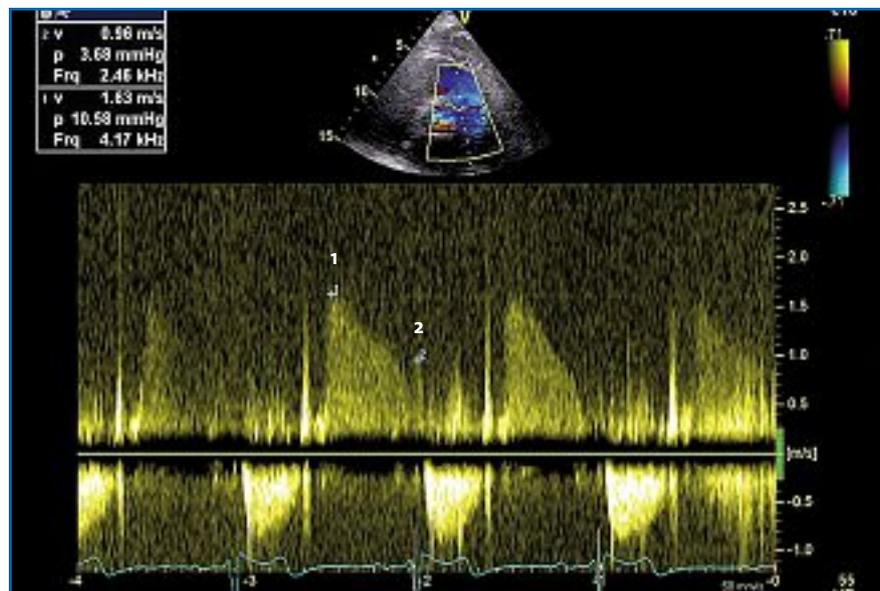


FIG. 5 : Flux d'insuffisance pulmonaire (IP) enregistré en Doppler continu. Estimation des pressions pulmonaires à partir du flux d'IP :

- Pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) : gradient protodiastolique (1) + POD = 10 mmHg + POD.
- Pression artérielle pulmonaire diastolique (PAPd) : gradient télésystolique (2) + POD = 4 mmHg + POD.
- Pression artérielle pulmonaire systolique : (3 PAPm - 2 PAPd) + POD = 22 mmHg + POD.

LE DOSSIER

Étude du VD en pratique

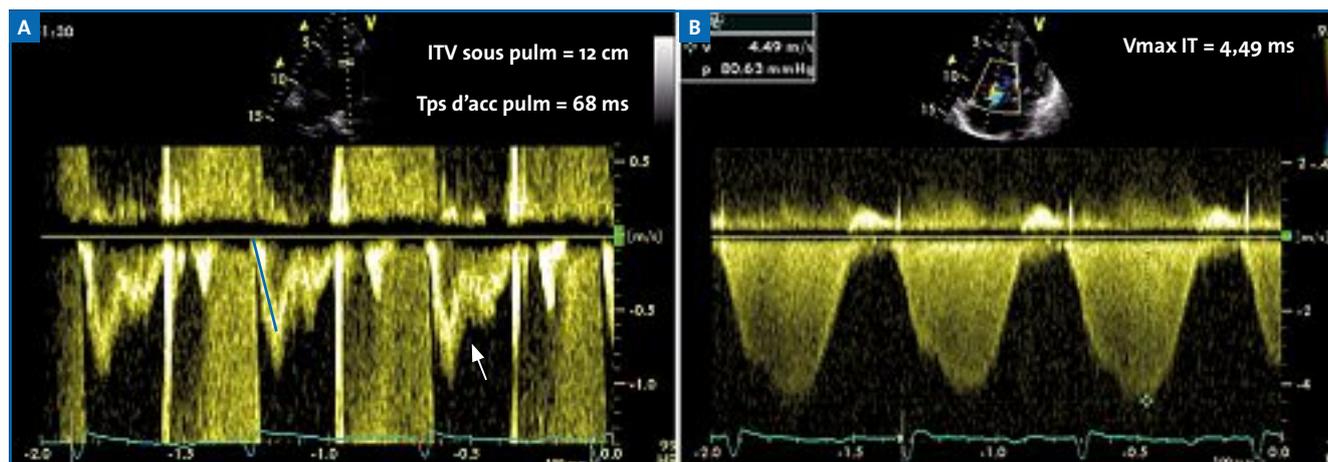


FIG. 6 : Résistances pulmonaires et étude de l'ITV sous-pulmonaire. **A.** Morphologie typique du flux d'ITV sous-pulmonaire d'HTap importante avec temps d'accélération (délai entre début et pic de l'ITV) court (< 100 ms) et crocheteur téléstolique (flèche). **B.** Vitesse maximale du flux d'IT à 4,49 m/s (gradient VD/OD à 80 mmHg), soit rapport $V_{max} IT/ITV$ sous-pulmonaire à $4,49/12 = 0,37$ soit $> 0,2$: forte probabilité d'élévation des résistances pulmonaires.

aussi aider à préciser la pression auriculaire droite, mais plus difficilement au cours d'un examen de routine. La post-charge est évaluée par la mesure des pressions et résistances pulmonaires.

Comme chacun sait, on obtient facilement une estimation de la PAPs par le biais de la vitesse maximale du flux d'insuffisance tricuspide en Doppler continu ($PAPs = 4V^2_{max} IT + POD$), de la PAPm et de la PAPd grâce au flux d'insuffisance pulmonaire (vitesses maximales proto-et télédiastoliques) (fig. 5). Il est aussi souvent très utile de suspecter une élévation des résistances pulmonaires (> 2 unités Wood) lorsque le rapport ITV sous-pulmonaire/ $V_{max} IT$ est supérieur à 0,2 [9] pour confirmer l'élévation de la post-charge ventriculaire droite (fig. 6). De même, en cas d'absence de fuite tricuspide ou pulmonaire enregistrable, l'enregistrement de l'ITV du flux sous-pulmonaire permet de prouver de façon indirecte la présence d'une hypertension artérielle pulmonaire (fig. 6).

5. Complément

Enfin, on complète, bien sûr, l'examen échographique par l'étude du ventricule gauche: évaluation de la fonction sys-

tolique segmentaire et globale, du débit cardiaque, des pressions de remplissage, recherche de valvulopathies et d'un épanchement péricardique.

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.e14.
2. RUDSKI LG, LAI WW, AFLALO J *et al.* Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010;23:685-713 (quiz 786-788).
3. PEYROU J, PARSAI C, CHAUVEL C, SIMON M *et al.* Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in a population of unselected patients before cardiac surgery: a multiparametric approach is necessary. *Arch Cardiovasc Dis*, 2014; 107:529-539.
4. VOGEL M, SCHMIDT MR, KRISTIANSEN SB *et al.* Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel noninvasive index of right ventricular contractility: comparison with ventricular pressure-volume relations in an animal model. *Circulation*, 2002;105:1693-1699.

5. GUENDOUZ S, RAPPENEAU S, NAHUM J *et al.* Prognostic significance and normal values of 2D strain to assess right ventricular function in chronic heart failure. *Circ J*, 2012;76:127-136.
6. ANTONI ML, SCHERPTONG RW, ATARY JZ *et al.* Prognostic value of right ventricular function in patients after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2010;3:264-271.
7. OSTENFELD E, A FLACHSKAMPF F. Assessment of right ventricular volumes and ejection fraction by echocardiography: from geometric approximations to realistic shapes. *Echo Res Pract*, 2015;2:R1-R11.
8. HADDAD F, HUNT SA, ROSENTHAL DN *et al.* Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*, 2008;117: 1436-1448.
9. ABBAS AE, FORTUIN FD, SCHILLER NB *et al.* A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol*, 2003;41:1021-1027.

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

LE DOSSIER

Étude du VD en pratique

Analyse du ventricule droit par l'IRM

RÉSUMÉ : La fonction ventriculaire droite constitue un indice pronostique indépendant important dans l'hypertension pulmonaire, l'insuffisance cardiaque, la maladie coronaire et les cardiopathies congénitales [1]. L'IRM est considérée comme l'outil de référence pour la mesure des volumes cardiaques et s'avère bien adaptée à l'analyse du ventricule droit (VD), car l'imagerie en coupe permet de s'affranchir de toute modélisation géométrique. En outre, l'IRM offre une quantification des flux très utile pour estimer les fuites pulmonaires ou tricuspides, et pour quantifier le rapport des débits Qp/Qs. Les applications cliniques essentielles concernent la dysplasie du VD, l'hypertension pulmonaire, l'infarctus du VD, les masses pathologiques et les cardiopathies congénitales de l'adulte altérant le VD.



→ PH. GERMAIN,
S. EL-GHANNUDI-ABDO,
TH. CASPAR
Services de Cardiologie et de
Radiologie, Nouvel Hôpital Civil,
STRASBOURG.

Aspects du VD en IRM

Pour l'étude du VD, les principales incidences de coupe sont illustrées sur la **fig. 1**. L'orifice tricuspide communique avec la chambre de remplissage du VD, qui se prolonge vers le bas et l'avant par la région apicale. Les reliefs musculo-tendineux sont nombreux. On distingue :

- de multiples trabéculations apicales ;
- 3 piliers où s'amarrent les cordages des 3 feuillets tricuspidiens ;
- une plus épaisse trabéculation septo-marginale se prolongeant en bandelette ansiforme, naissant d'un relief curviligne, la crête supraventriculaire qui sépare la chambre de remplissage (*en bas*) de l'infundibulum (*en haut*).

Les ventricules "suivent leur valve auriculo-ventriculaire" (VD sous la tricuspide et VG sous la mitrale). C'est ainsi que le VD peut se trouver à gauche du VG dans la transposition corrigée des gros vaisseaux ou double discordance (**fig. 1D**).

1. Quantification des volumes VD

La quantification des volumes diastolique et systolique s'effectue avec la

méthode des disques de Simpson, qui consiste à additionner les volumes élémentaires correspondant à une pile de 10 à 12 coupes couvrant tout le VD. Sur chaque coupe, un contourage manuel de l'endocarde est réalisé, ce qui nécessite une dizaine de minutes de post-traitement pour extraire les volumes et la fraction d'éjection du VD (FEVD). Le diamètre du VD apparaît inférieur au diamètre du VG en incidence "4 cavités", mais le volume du VD est en fait un peu supérieur à celui du VG (et sa fraction d'éjection est plus faible que celle du VG).

Les deux principales approches proposées pour la quantification des volumes du VD (volumétrie) diffèrent par l'orientation de la pile de coupes : soit petit axe (comme pour le VG), soit axiale stricte (**fig. 2**). Le problème principal avec l'incidence petit axe porte sur les difficultés de contourage des coupes basales, car il est malaisé de savoir si la coupe passe dans l'oreillette droite ou dans le VD en systole (effet de sortie de coupe dû au déplacement vers le bas de l'anneau tricuspide). Le recours à l'incidence axiale supprime ce problème en montrant bien le plan tricuspide en tous les instants du cycle cardiaque. En

LE DOSSIER

Étude du VD en pratique

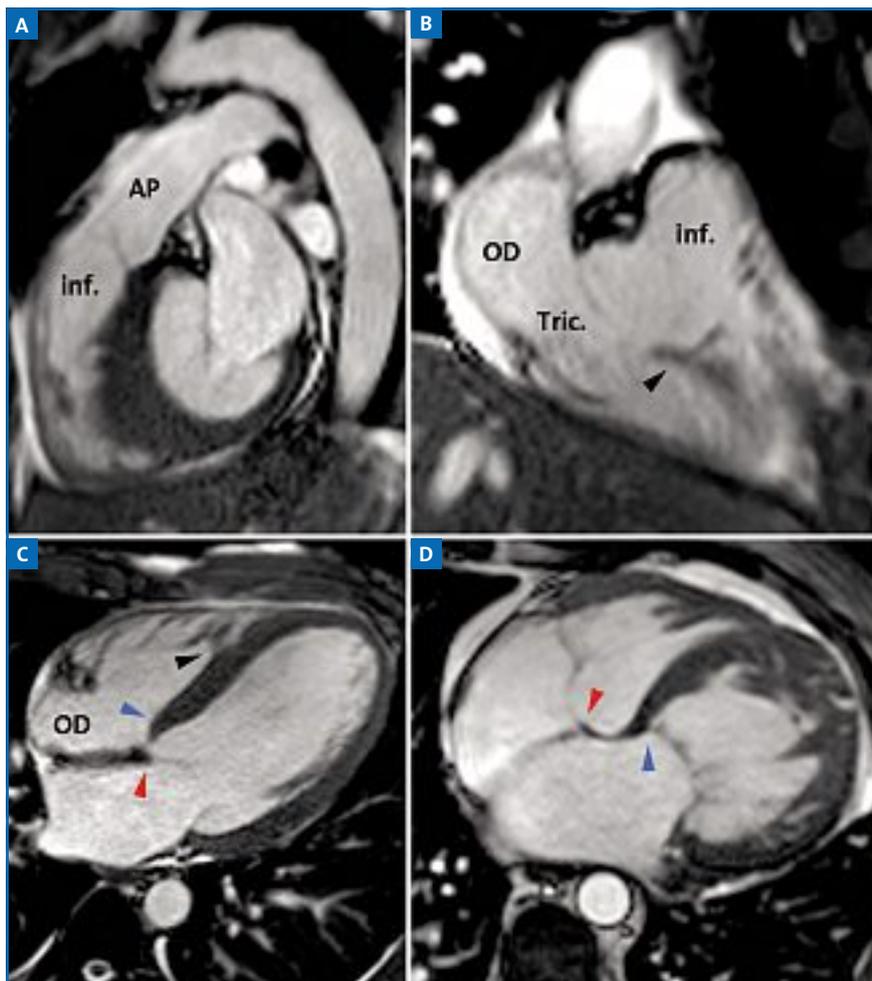


FIG. 1 : Principales incidences de coupe du VD en IRM. La coupe sagittale (A) montre l'infundibulum, la valve pulmonaire et le tronc de l'artère pulmonaire (AP). L'incidence "verticale grand axe" du VD (B) permet de distinguer 1) la partie basse du VD avec la chambre de remplissage sous-tricuspidienne et l'apex fortement trabéculé (tête de flèche); 2) la partie haute ou infundibulum. Sur la coupe "4 cavités" (C), on retrouve les trabéculations apicales et la bandelette ansiforme (tête de flèche noire), et on distingue les zones d'insertion septales des valves auriculo-ventriculaires (AV). L'insertion de la valve mitrale (flèche rouge) est plus postérieure que l'insertion de la valve tricuspide (flèche bleue). En cas de transposition auriculo-ventriculaire (D), l'insertion de la valve AV située à droite est plus postérieure que celle située à gauche; il s'agit donc d'une valve mitrale s'ouvrant vers un VG situé à droite (double discordance ici).

pratique, les deux approches conduisent à des résultats similaires pour le VD et pour le VG [2, 3], l'important étant d'être constant et consciencieux dans sa manière de procéder.

2. Valeurs normales et fiabilité des mesures de volumes du VD

Le **tableau I** rapporte les normes de volumes VD. Comme pour le VG, rappelons qu'il est usuel d'inclure les trabéculations musculaires dans le volume cavitaire lors des mesures.

Ces normes de volumes VD, qui sont un peu supérieures à celles du VG, sont modulées par le sexe, l'âge (valeurs maximales vers 20-40 ans), le groupe ethnique et l'entraînement sportif (volumes supérieurs chez le sportif). Dans un souci de simplification, on retiendra en pratique que la valeur normale habituellement reconnue – et qui constitue également un des critères de la *Task Force* pour établir le diagnostic de dysplasie du VD [4] – est un volume diastolique du VD < 100 mL/m² chez la femme et 110 mL/m² chez l'homme. La FEVD normale doit être > 50 %. L'épaisseur normale de la paroi VD ne doit pas dépasser 5 mm et la masse myocardique du VD mesurée au niveau de la paroi libre (en excluant le septum) est environ 3 fois moindre que celle du VG, avec un seuil de normalité < 30 à 40 g/m² [5, 6]. Chez l'enfant, les

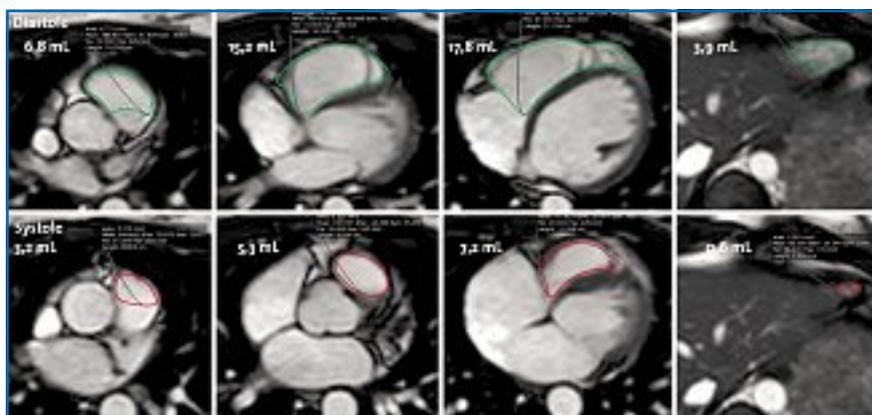


FIG. 2 : Illustration du contourage du VD en diastole (ligne du haut) et en systole (ligne du bas) à partir de coupes axiales (4 niveaux de coupes sur 12 sont présentés ici). Les contours du VD et le plan tricuspide sont aisément identifiables. La difficulté concerne les coupes extrêmes supérieure et inférieure où le plan de la valve pulmonaire (images de gauche) et les limites du plancher VD (images de droite) peuvent être difficiles à identifier (mais les erreurs marginales réalisées alors sont moins importantes que sur la coupe basale avec l'approche petit axe).

Ventricule droit Volumes indexés	n	H/F	Ciné écho de gradient IVTD (mL/m ²)	FE (%)	Ciné SSFP IVTD (mL/m ²)
Alfakhi <i>JMRI, 2003</i> [2]	30	H	78 ± 14 (N < 106)	55 ± 4 (N > 48)	86 ± 14 (N < 114)
	30	F	67 ± 13 (N < 93)	60 ± 5 (N > 50)	75 ± 14 (N < 103)
Maceira <i>Europ H J, 2006</i> [5]	60	H		66 ± 6 (N > 53)	83 ± 12 (N < 106)
	60	F		66 ± 6 (N > 54)	77 ± 11 (N < 98)

TABLEAU I : Normes de volumes VD observées chez des sujets témoins sains par différentes équipes. n : nombre de patients étudiés ; H : hommes ; F : femmes ; FE : fraction d'éjection ; IVTD : index de volume télédiastolique (en mL/m²). Les valeurs entre parenthèses expriment le seuil de normalité. NB : les normes rapportées par Maceira dépendent de l'âge. Les chiffres indiqués ici concernent la tranche 50-60 ans.

normogrammes indexés sur l'âge ou sur la surface corporelle montrent des valeurs plus faibles qui s'accroissent à mesure que l'on se rapproche de l'âge adulte. Par exemple, la limite supérieure de la normale de l'index de volume télédiastolique du VD (IVTD) est de l'ordre de 70 mL/m² chez le nourrisson de 1 an et monte à 120 mL/m² vers 18 ans.

La *variabilité des mesures* du VD est fortement conditionnée par l'expérience de l'opérateur et par la sélection de la coupe basale [7]. L'intervalle de confiance (IC) à 95 % entre 2 mesures de volumes est de l'ordre de 15 % pour le VD et de 10 % pour le VG (chiffres similaires pour les mesures de flux pulmonaires et aortiques). Les mesures de volumes VD réalisées sur des piles de coupes axiales conduisent à des variabilités inter et intra-observateurs significativement meilleures que si l'on utilise des coupes petit axe [8].

3. Analyse de la cinétique segmentaire du VD

Actuellement, l'analyse de la cinétique régionale du VD s'effectue de manière visuelle, subjective, et il importe d'être prudent et réservé avant d'affirmer l'existence d'une akinésie segmentaire. En effet, plusieurs travaux ont montré qu'il existe un aspect naturellement hypo- ou akinétique de la paroi libre antérieure du VD, près de l'apex, dans la zone d'insertion de la bandelette ansiforme. Il ne faut donc considérer comme anormaux que des akinésies larges ou des mouvements franchement dyskinétiques afin de ne pas surdiagnostiquer une éventuelle

dysplasie du VD [9]. L'importance de la fonction longitudinale pour le VD (quantifiée, par exemple, par le TAPSE comme en échographie, mais aussi par le *tagging* qui donne les valeurs de *strain*) est une question controversée, certains travaux plaident pour une plus grande contribution de la fonction transversale [10].

4. Fluximétrie pulmonaire

La quantification du flux pulmonaire grâce aux séquences de cartographie des vitesses est un complément précieux à l'étude du VD. La mesure du flux pulmonaire renseigne sur une éventuelle sténose valvulaire pulmonaire, sur le débit (et le rapport Qp/Qs si on y ajoute le flux aortique), et permet de mesurer l'insuffisance pulmonaire. La comparaison entre volumétrie VD et fluximétrie de l'artère pulmonaire (AP) permet également d'estimer l'importance d'une fuite tricuspide.

Évaluation du VD pathologique

L'IRM étant considérée comme un examen de référence pour l'analyse morphologique et cinétique du VD, sa contribution est importante dans plusieurs pathologies du VD. Elle permet notamment d'établir le diagnostic différentiel entre cardiomyopathie restrictive et péricardite constrictive où l'imagerie temps-réel révèle l'inversion caractéristique de la courbure septale, qui s'enfonce vers le ventricule gauche en début d'inspiration. L'appréciation morphologique du VD par l'IRM apporte

également des renseignements précieux dans le retentissement droit des fuites mitrales chirurgicales (*cf. annuloplastie tricuspide*), dans les atteintes droites des cardiomyopathies hypertrophiques, dans les sténoses pulmonaires (valvulaires et sous-valvulaires), en cas de maladie d'Ebstein, ainsi que dans le bilan de retentissement cardiaque des déformations thoraciques comme le *pectus excavatum* (index de Haller).

1. Dysplasie arythmogène du VD

L'imagerie n'est qu'un des éléments du diagnostic de dysplasie arythmogène du VD (DAVD) dont les critères ont été précisés dans le rapport de la *Task Force* en 2010 [4], qui inclut l'anamnèse, les antécédents familiaux, l'aspect ECG, les troubles du rythme. Un critère majeur en IRM doit conjuguer :

- akinésie ou dyskinésie localisée du VD ;
- IVTD > 100 mL/m² chez la femme et > 110 mL/m² chez l'homme ou FEVD < 40 %.

On considère comme critère mineur une akinésie/dyskinésie localisée associée à un IVTD compris entre 90 et 100 chez la femme, 100 et 110 chez l'homme ou une FEVD entre 40 et 45 %. Le diagnostic de DAVD est retenu en présence de 2 critères majeurs, ou 1 majeur et 2 mineurs. On peut y rattacher l'aspect en accordéon des contours ventriculaires, qui correspond à l'ancienne description "en pile d'assiettes" des angiographistes. À moins que le VD ne soit de toute évidence de petite taille et normokinétique à la simple inspection visuelle, un bon

LE DOSSIER

Étude du VD en pratique

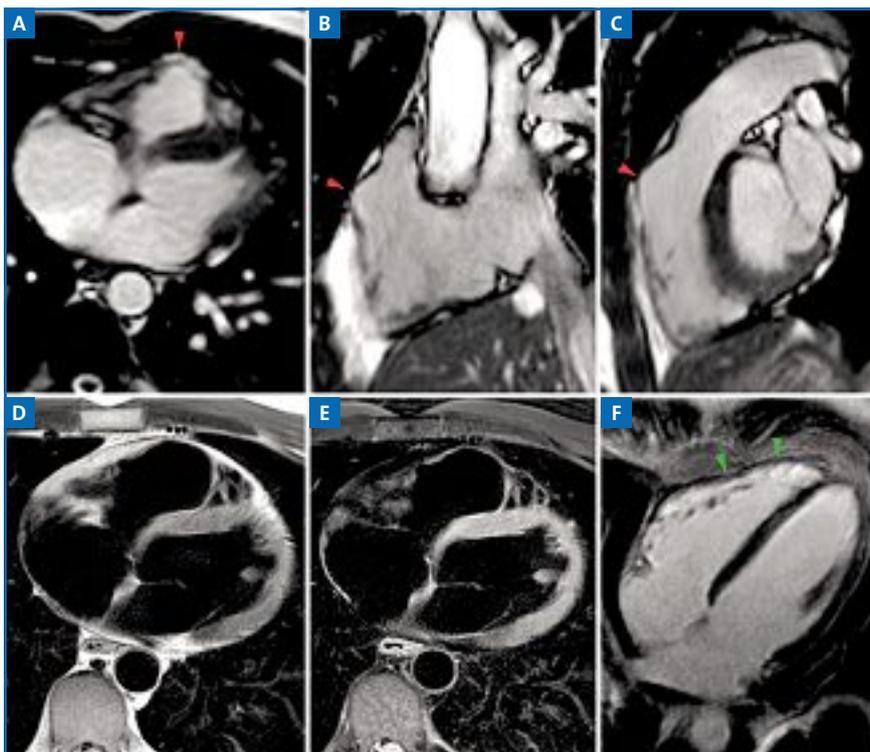


FIG. 3 : Exemple typique de dysplasie du VD chez un patient de 35 ans, aux antécédents d'orages rythmiques et d'ablation de tachycardie ventriculaire (IVTD 116 mL/m², FEVD 45 %). Une déformation (vousseure, *bulging*) avec dyskinesie systolique est visible au niveau infundibulaire (flèches rouges en **A**, **B** et **C**). Une infiltration adipeuse de la paroi libre du VD est objectivée en séquence d'écho de spin (**D**), disparaissant après saturation des graisses (**E**). Après injection de gadolinium, il apparaît un rehaussement tardif intense de la paroi VD (flèches vertes).

examen IRM doit donc comporter une quantification des volumes. Les aspects d'amincissement ou d'infiltration graisseuse des parois du VD (hypersignal T1 s'éteignant sur les séquences de suppression de graisses (**fig. 3**) ne doivent

être retenus qu'avec circonspection compte tenu du risque de surdiagnostic lié aux fenêtrages très subjectifs des échelles de gris. Le rehaussement tardif des parois du VD après injection de gadolinium est également une question

discutée en raison de la minceur des parois myocardiques.

2. Hypertension pulmonaire

En cas d'hypertension pulmonaire (PAP moyenne > 25 mmHg), le premier rôle de l'IRM est de s'assurer qu'il n'existe pas de *shunt* intracardiaque ou de retour veineux pulmonaire anormal. Dans l'HTP, les volumes VD augmentent (mais moins que dans les surcharges volumétriques), la FEVD diminue et les parois du VD ainsi que les trabéculations s'épaississent. Une déformation septale (septum aplati ou concave vers l'avant) apparaît en fin de systole (**fig. 4**), traduisant l'élévation des pressions droites qui perturbe le remplissage VG et le débit cardiaque [11]. Il est habituel d'observer des hypersignaux post-gadolinium aux points d'insertion haut et bas du VD sur le septum (**fig. 5**), d'autant plus marqués que le VD est distendu et dysfonctionnel [12].

Il n'est malheureusement pas possible d'estimer la PAP systolique à partir du flux de fuite tricuspide comme on le fait en écho-Doppler, car il s'agit d'un jet régurgitant dispersé avec d'importants mouvements d'entrée et de sortie de coupe du plan tricuspide contrariant la mesure de la vitesse maximale en IRM. D'autres approches ont été proposées, grâce aux indices listés au **tableau II** ou avec des combinaisons d'indices, qui offrent également une valeur pronostique.

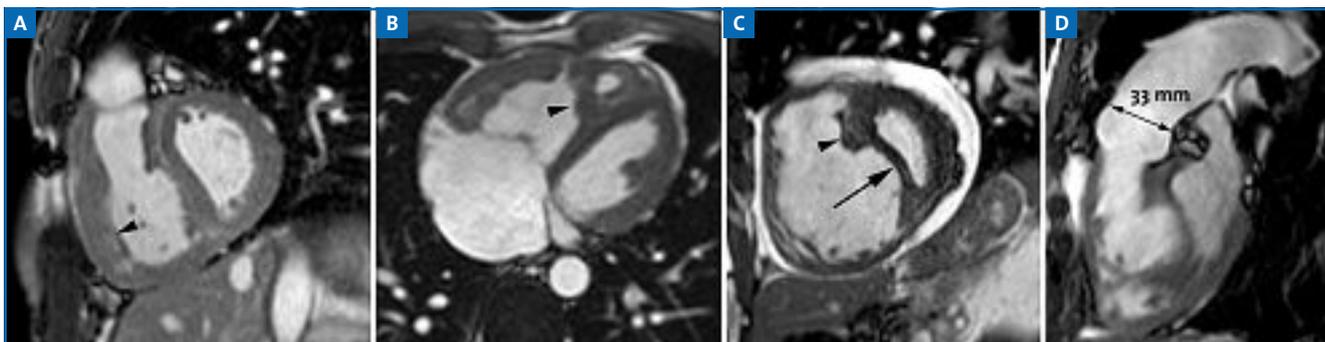


FIG. 4 : Aspects caractéristiques de l'hypertension pulmonaire en IRM. L'hypertrophie des parois myocardiques (têtes de flèches noires) prédomine à la paroi libre antérieure (**A**), sur la bandelette ansiforme (**B**) et le trabécule septo-marginal (**C**). En fin de systole, un aplatissement septal (**A**), voire une incurvation septale concave vers l'avant (flèche longue en **C**) apparaissent, en proportion du degré d'HTP. L'artère pulmonaire est dilatée (**D**).

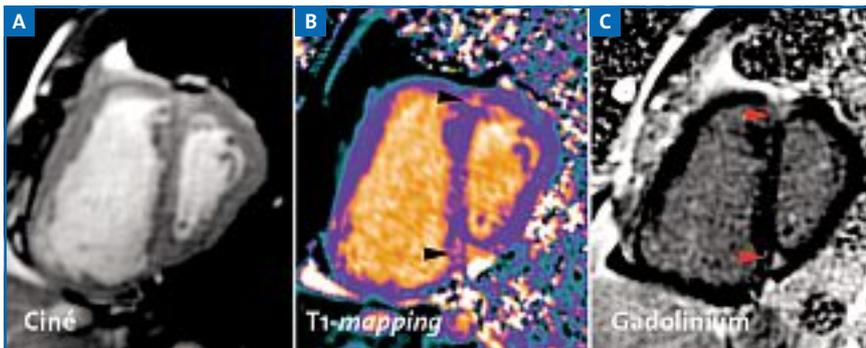


FIG. 5 : Rétention pathologique de gadolinium dans l'HTP. Un rehaussement tardif post-gadolinium apparaît généralement aux zones d'insertion haute et basse du VD contre le septum interventriculaire (flèches rouges en C). Ces lésions fibreuses peuvent aussi être identifiées avec les séquences de T1-mapping (flèches noires en B) mais avec une fiabilité moindre qu'en imagerie post-gadolinium.

Indice	Description	Seuils et signification
Dilatation VD	Moins que si surcharge volumétrique	N < 100 F ou 110 H
Hypertrophie VD	Masse VD Index masse VD/masse VG Trabéculations septo-marginales	N < 30-60 g/m ² N < 0,55 Épaissie
FEVD		< 50 %
Courbure septale TS	Plat ou concave vers l'avant en TS	Suggère PAP m > 40
Dilatation de l'AP	Diamètre transverse	N < 30 (peu spécifique)
Distensibilité de l'AP	Variation de surface systolo-diastolique	N > 15-40 % selon les auteurs
Vitesse de flux pulmonaire	Vitesse moyenne dans l'AP	HTP si < 12 cm/s
Hypersignaux post-gadolinium	Aux points de raccordement du VD avec le septum	Habituels dans l'HTP et valeur pronostique
Volume TD VG	Réduction = signe de gravité	N > 40 mL/m ²
Débit éjecté	Réduction = signe de gravité	N > 25 mL/m ²

TABLEAU II : Indices indirects d'hypertension pulmonaire en IRM.

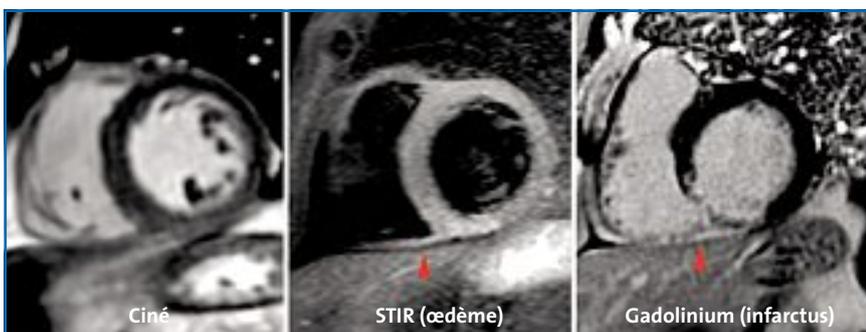


FIG. 6 : Patient de 45 ans avec infarctus inférieur sur occlusion de la coronaire droite avec pic de troponines I à 9 ng/mL, VG non dilaté à 86 mL/m² et FEVG conservée à 62 %. L'extension de l'infarctus au plancher du VD est nette en ciné (akinésie). Lors de l'examen (J 13), il persiste encore un œdème myocardique du plancher VG et VD, visible en imagerie STIR (flèche rouge). L'imagerie post-gadolinium montre un rehaussement tardif de la paroi inférieure du VG, s'étendant largement au VD (flèche rouge).

3. Infarctus du VD

L'analyse du VD en imagerie de rehaussement tardif après injection de gadolinium a révélé une forte prévalence, jusqu'alors insoupçonnée, de l'extension au VD en cas d'infarctus (fig. 6). En se basant sur les anomalies de contraction segmentaire et sur le rehaussement tardif post-gadolinium des parois du VD, il a été montré que 57 % des patients ayant eu un infarctus inférieur récent présentaient une extension de l'infarctus au VD, alors que les données cliniques, ECG et échographiques n'indiquaient cette extension que chez 16 à 35 % des patients [13]. D'autres études ont montré que l'atteinte du VD pouvait être observée non seulement après un infarctus inférieur, mais aussi en cas d'atteinte dans le territoire antérieur, conduisant alors à un pronostic clinique plus défavorable à 32 mois.

4. Masses pathologiques du VD

Les principales tumeurs impliquant le VD chez l'adulte sont les lymphomes primitifs et les extensions des carcinomes hépatocellulaires, des tumeurs abdomino-pelviennes ou rénales (fig. 7). Plus rares sont les fibroélastomes (tricuspides), l'angiosarcome ou les syndromes carcinoïdes (épaississement valvulaire avec fuite tricuspide, métastases pariétales). Comme pour les autres cavités cardiaques, l'IRM apporte également des avantages par rapport à l'échographie dans l'identification des thrombi du VD (cf. l'amylose).

5. Surcharge du VD dans les cardiopathies congénitales

>>> Shunt gauche-droite

Il n'est pas rare que l'examen IRM, demandé en raison d'une dilatation des cavités droites en échographie, fasse découvrir une communication interauriculaire (CIA) ou un retour veineux pulmonaire anormal (RVPA) [14]. C'est pourquoi il est recommandé de com-

LE DOSSIER

Étude du VD en pratique

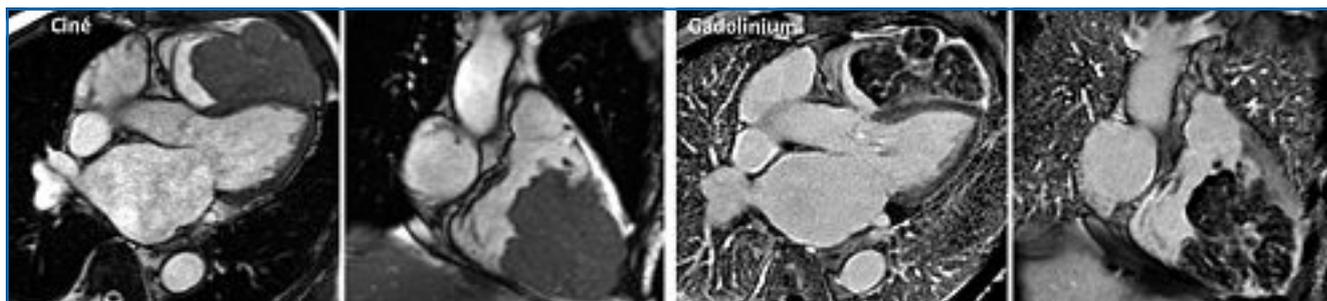


FIG. 7 : Patient de 83 ans aux antécédents de néphrectomie pour carcinome à cellules rénales claires, 18 mois auparavant. Bilan pour douleurs abdominales ayant conduit à trouver une volumineuse masse polylobée obstruant les 3/4 du VD et envahissant les parois du VD. Le rehaussement tardif post-gadolinium apparaît très hétérogène, avec multiples septa séparant des zones nécrotiques. Les biopsies ont révélé qu'il s'agissait d'une extension de la tumeur rénale primitive.

mencer l'examen IRM dans ce contexte par la mesure du rapport de débit Qp/Qs. En cas de distension de l'OD et du VD avec parois myocardiques minces (surcharge volumétrique) et rapport Qp/Qs supérieur à 1,2 ou 1,3 (limite de précision des mesures), il faut alors chercher un jet de *shunt* gauche-droite (car-

tographie des flux *in plane*) ou un RVPA (séquences 3D avec navigateur ou angio-IRM avec injection de gadolinium).

>>> Tétralogie de Fallot opérée

Dans cette affection, le principal problème évolutif porte sur les consé-

quences de l'atteinte valvulaire pulmonaire consécutive à la section transannulaire, avec élargissement infundibulaire par *patch*, effectuée lors de la correction chirurgicale. La fuite pulmonaire entraîne une surcharge volumétrique du VD (**fig. 8**) pouvant conduire à une dysfonction

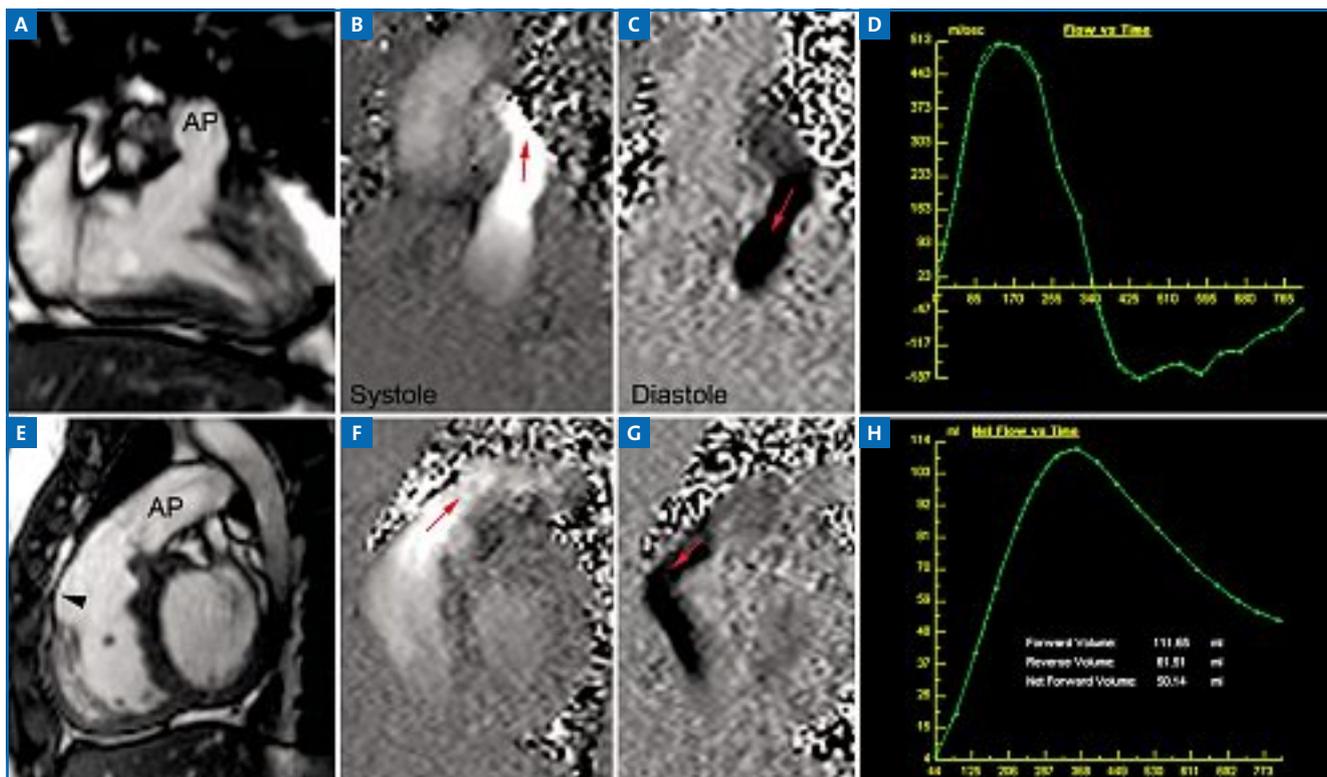


FIG. 8 : Aspect caractéristique de fuite pulmonaire sévère consécutive à une intervention avec résection transannulaire pour tétralogie de Fallot chez un patient de 19 ans. Le VD est dilaté à 124 mL/m² avec voussure infundibulaire liée à la présence d'un *patch* d'élargissement (flèche en E), FEVD 60 %. Les coupes frontales (ligne du haut) et sagittales (ligne du bas) montrent – en cartographie de phase – le flux pulmonaire accéléré systolique (B et F) et l'important reflux diastolique (C et G) qui est ici de 62 mL/112 mL.

systolique et à des troubles du rythme ventriculaires qui conditionnent le pronostic. Il se pose alors le problème d'une éventuelle valvulation pulmonaire. Plusieurs travaux prospectifs ont montré l'importance des volumes VD (plus que de la régurgitation pulmonaire) pour guider cette indication. Si le volume télédiastolique indexé du VD est supérieur à 163 mL/m^2 ou si le volume télésystolique indexé du VD est supérieur à 80 mL/m^2 , il sera alors peu probable d'observer une régression notable de la distension VD [15]. Par ailleurs, l'importance des lésions de fibrose myocardique du VD observées en imagerie de rehaussement tardif comporte une valeur pronostique péjorative liée aux troubles du rythme ventriculaires et à la tolérance aux efforts. L'examen IRM (volumétrie, fluximétrie et gadolinium) occupe donc ici une place significative dans la conduite thérapeutique de ces patients.

>>> Ventricule droit systémique

Cette situation, où le VD en position sous-aortique est soumis à des pressions systémiques, existe en cas de transposition des gros vaisseaux traitée par les anciennes procédures de redirection atriale (Senning, Mustard) (fig. 9) ou en cas de transposition corrigée des gros vaisseaux (double discordance). Il en résulte une hypertrophie myocardique du VD et un mouvement systolique septal dirigé vers le centre du VD qui peuvent être partiellement compensateurs avant la survenue d'une dysfonction systolique progressive, malheureusement peu sensible aux bêtabloquants et aux IEC. Des hypersignaux de rehaussement tardif du VD sont observés chez 61 % des patients, d'autant plus que ceux-ci sont âgés et que le VD est dilaté et hypokinétique, avec élargissement des QRS et augmentation des troubles du rythme ventriculaires. La disposition des fibres myocardiques, différente de celles du VG comme l'ont montré les travaux d'histologie et de tractographie, pour-

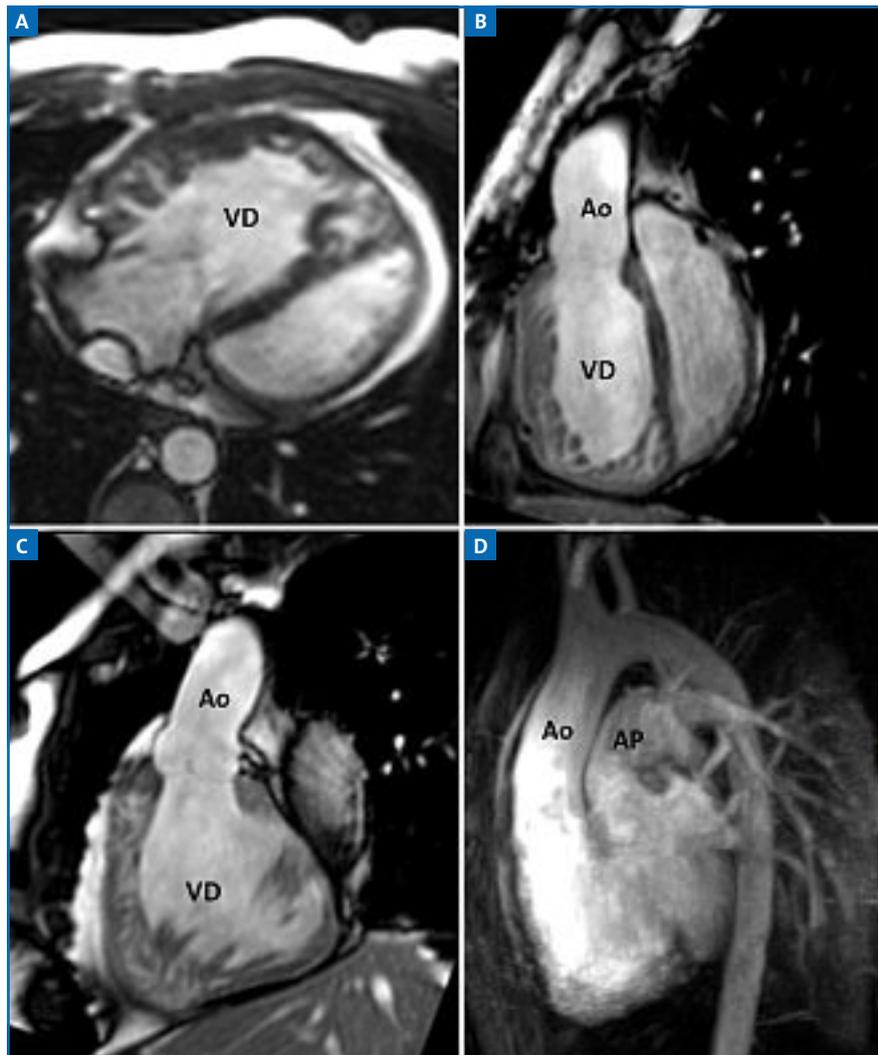


FIG. 9 : Gros VD systémique (sous-aortique) chez un patient de 37 ans traité par redirection des flux selon Senning pour transposition des gros vaisseaux. Le VD est dilaté à 148 mL/m^2 , avec FFVD médiocre à 42 %. Noter, sur l'image d'angio-IRM en D, l'aspect typique en "canon de fusil" de l'aorte antérieure et de l'artère pulmonaire postérieure, cheminant parallèlement.

rait expliquer l'adaptation insuffisante du VD à un régime de pression élevé.

Le rôle délétère des fuites tricuspides dans ces cardiopathies congénitales doit aussi être souligné. L'IRM s'avère ici être un outil très intéressant de quantification, par la différence entre le volume éjecté du VD (volumétrie) et le volume d'éjection systolique dans l'aorte (fluximétrie), sachant que la justesse de cette estimation est limitée (environ $\pm 20 \%$).

Au total

L'IRM est un excellent instrument d'analyse du VD, en seconde intention après l'échocardiographie Doppler. Le seuil de normalité pour le volume télédiastolique indexé du VD est de 100 mL/m^2 chez la femme et de 110 mL/m^2 chez l'homme. L'incertitude sur la mesure est un peu supérieure à celle du ventricule gauche, mais reste satisfaisante. Les applications cliniques principales concernent

LE DOSSIER

Étude du VD en pratique

la dysplasie arythmogène du VD, l'hypertension pulmonaire, l'infarctus du VD, les cardiopathies congénitales avec surcharge volumétrique du VD ou avec VD systémique.

Bibliographie

1. TADIC M. Multimodality Evaluation of the Right Ventricle: An Updated Review. *Clin Cardiol*, 2015;38:770-776.
2. ALFAKIH K, PLEIN S, THIELE H *et al*. Normal human left and right ventricular dimensions for MRI as assessed by turbo gradient echo and steady-state free precession imaging sequences. *J Magn Reson Imaging*, 2003;17:323-329.
3. JAMES SH, WALD R, WINTERSPERGER BJ *et al*. Accuracy of Right and Left Ventricular Functional Assessment by Short-Axis vs Axial Cine Steady-State Free-Precession Magnetic Resonance Imaging: Inpatient Correlation with Main Pulmonary Artery and Ascending Aorta Phase-Contrast Flow Measurements. *Can Assoc Radiol J*, 2013;64:213-219.
4. MARCUS FI, MCKENNA WJ, SHERRILL D *et al*. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*, 2010;121:1533-1541
5. MACEIRA AM, PRASAD SK, KHAN M *et al*. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J*, 2006; 27:2879-2888.
6. KAWEL-BOEHM N, MACEIRA A, VALSANGIACOMO-BUECHEL ER *et al*. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2015;17:29.
7. CAUDRON J, FARES J, LEFEBVRE V *et al*. Cardiac MRI assessment of right ventricular function in acquired heart disease: factors of variability. *Acad Radiol*, 2012;19: 991-1002.
8. FRATZ S, SCHUBHAECK A, BUCHNER C *et al*. Comparison of accuracy of axial slices versus short-axis slices for measuring ventricular volumes by cardiac magnetic resonance in patients with corrected tetralogy of fallot. *Am J Cardiol*, 2009;103:1764-1769.
9. SIEVERS B, ADDO M, FRANKEN U *et al*. Right ventricular wall motion abnormalities found in healthy subjects by cardiovascular magnetic resonance imaging and characterized with a new segmental model. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2004;6:601-608.
10. KIND T, MAURITZ GJ, MARCUS JT *et al*. Right ventricular ejection fraction is better reflected by transverse rather than longitudinal wall motion in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2010;12:35
11. PEACOCK AJ, VONK NOORDEGRAAF A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*, 2013;22:526-534.
12. McCANN GP, GAN CT, BEEK AM *et al*. Extent of MRI delayed enhancement of myocardial mass is related to right ventricular dysfunction in pulmonary artery hypertension. *AJR Am J Roentgenol*, 2007; 188:349-355
13. KUMAR A, ABDEL-ATY H, KRIEDEMANN I *et al*. Contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2006;48:1969-1976.
14. KAFKA H, MOHIADDIN RH. Cardiac MRI and pulmonary MR angiography of sinus venosus defect and partial anomalous pulmonary venous connection in cause of right undiagnosed ventricular enlargement. *AJR Am J Roentgenol*, 2009;192:259-266.
15. GEVA T. Repaired tetralogy of Fallot: the roles of cardiovascular magnetic resonance in evaluating pathophysiology and for pulmonary valve replacement decision support. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2011;13:9

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

SPIMED-IC²

Le Dr J.-F. Paul et l'Institut Mutualiste Montsouris organisent les 19 et 20 mai 2016 le SPIMED-IC², qui est devenu le rendez-vous annuel des spécialistes de l'imagerie cardiaque en coupes. Deux thèmes seront particulièrement développés cette année : l'imagerie cardiaque 4D *flow* en IRM et l'apport du scanner cardiaque en 1 battement. Des sessions pratiques "Comment je fais ?" seront proposées avec des questions-réponses entre l'assistance et les spécialistes.

Le lieu du congrès est l'Institut Mutualiste Montsouris au 42, boulevard Jourdan à Paris (14^e).

Un bulletin d'inscription peut être téléchargé sur le site spimed-ic2.com de même que le programme. Le bulletin d'inscription sera envoyé à SPIMED-IC² au 15, rue Caumartin, 75009 Paris.

Pour tout renseignement :

Tél. : 01 53 79 05 05 et fax : 01 53 79 26 88.

LE DOSSIER

Étude du VD en pratique

Étude du ventricule droit : y a-t-il une réelle place pour le scanner ?

RÉSUMÉ : Si le scanner n'est pas un examen de première intention pour l'étude du ventricule droit (VD), il permet néanmoins une analyse anatomique précise des cavités droites et des artères pulmonaires. L'étude dynamique du VD est moins performante en scanner qu'en échographie ou en IRM, car la résolution temporelle du scanner cardiaque est encore souvent insuffisante.

Le scanner a une place naturelle de substitution en cas de contre-indication à l'IRM. De façon non exceptionnelle, un scanner synchronisé au rythme cardiaque, qui permet l'analyse anatomique de toutes les structures cardiaques, peut montrer des anomalies du VD alors même que le scanner est demandé pour une autre indication (le plus souvent pour rechercher une sténose coronaire). Dans certaines pathologies atteignant les cavités droites, notamment congénitales, le scanner a une place de choix grâce à ses capacités d'analyse 3D en haute résolution.



→ J.-F. PAUL

Service de Radiologie Cardiovasculaire,
Institut Mutualiste Montsouris,
PARIS.

L'échographie, du fait de sa disponibilité et de son innocuité, est à l'évidence l'examen de première intention pour l'étude du ventricule droit (VD); l'étude peut être orientée sur le VD ou faire partie d'un examen cardiaque de routine. Souvent cependant, le VD est mal vu en échographie, notamment en raison de sa position très antérieure et rétrosternale, ce qui ne permet pas toujours une fenêtre acoustique suffisante pour une étude complète. L'IRM cardiaque est devenue l'examen de seconde intention, et aussi l'examen de référence pour le ventricule droit. L'IRM a de nombreux atouts : en effet, elle n'utilise pas de rayons X; elle n'a pas besoin de produit de contraste pour l'étude de la fonction VD; elle apporte une bonne caractérisation tissulaire avec une excellente résolution temporelle (50 ms environ par image); enfin, elle permet l'étude des flux au niveau de l'artère pulmonaire (AP). Sa résolution spatiale varie de 1,5 à 6 mm selon les séquences utilisées.

Le scanner du VD a-t-il un intérêt quelconque, entre échographie et IRM ?

À l'heure de la banalisation du scanner coronaire, l'apport du scanner pour l'ensemble des structures cardiaques, en dehors des artères coronaires, se développe progressivement. Dans certaines situations ou indications cliniques, le scanner du VD prend toute sa place. Certaines sont identifiables :

- Contre-indication à l'IRM, ou lorsque l'IRM est difficile à réaliser, par exemple pour des patients en réanimation.
- Présence de matériel intracardiaque non analysable en IRM (valve ou *stent*).
- En complément de l'IRM quand celle-ci n'est pas de qualité optimale et requiert une imagerie complémentaire. Par exemple, l'IRM cardiaque peut être suboptimale quand un patient est en arythmie sévère, dégradant la qualité de

LE DOSSIER

Étude du VD en pratique

l'imagerie : dans ce cas, une acquisition en 1 seul battement cardiaque (en routine sur un scanner de dernière génération) est un atout important qui permet d'obtenir des images sans artefacts malgré l'arythmie.

- En raison de l'apport spécifique du scanner : détection des calcifications (qui ne donnent pas de signal en IRM), excellente résolution spatiale (supérieure à l'IRM) ou, parfois, caractérisation d'une lésion tumorale en complément de l'IRM.

- Nécessité d'analyser les artères pulmonaires en même temps que le VD (bilan d'hypertension artérielle pulmonaire, par exemple).

Enfin, la découverte d'anomalies du VD peut être fortuite au décours d'un scanner coronaire.

Situations et indications cliniques pour un scanner du VD

1. Contre-indications à l'IRM

La présence d'un *pacemaker*, d'un défibrillateur implantable ou une claustrophobie sont des contre-indications relativement fréquentes à l'IRM. Dans ce cas, le scanner avec synchronisation cardiaque devient l'alternative de choix pour analyser le VD au-delà de l'analyse échographique. Si l'analyse est purement morphologique, un scanner cardiaque à dose réduite de rayons X permet une image anatomique en haute résolution (inframillimétrique). L'injection de contraste doit être optimisée pour opacifier de façon sélective les cavités droites, grâce à un passage précoce obtenu en déclenchant l'acquisition dès l'arrivée du produit de contraste dans les cavités droites.

Une acquisition mutiphase (comprenant la phase systolique et la phase diastolique) permet une analyse dyna-

mique avec étude de la fraction d'éjection ventriculaire droite, au prix d'une dose de rayons X plus importante afin de couvrir plus de phases du cycle cardiaque. Le calcul du volume télédiastolique est très fiable, car un scanner 3D haute résolution permet un contour très précis du VD. En revanche, la résolution temporelle du scanner (de 75 à 175 ms) est parfois trop faible, avec un risque de surestimation du volume téléstolique du VD (donc une sous-estimation de la fraction d'éjection du VD) [1].

2. Étude du VD et des voies pulmonaires dans le cadre de l'HTAP

Le diagnostic d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est habituellement fait en échocardiographie par la mise en évidence d'une augmentation des pressions artérielles pulmonaires, avec souvent une dilatation associée des cavités droites. Pour le bilan étiologique de l'HTAP, le scanner est performant [2] : il peut mettre en évidence une embolie pulmonaire chronique à l'origine de l'HTAP (**fig. 1**) ou au contraire montrer des artères pulmonaires dilatées de calibre homogène, sans obstacle décelable, évoquant le diagnostic d'HTAP primitive en l'absence d'autre anomalie. Faire la différence entre HTAP post-

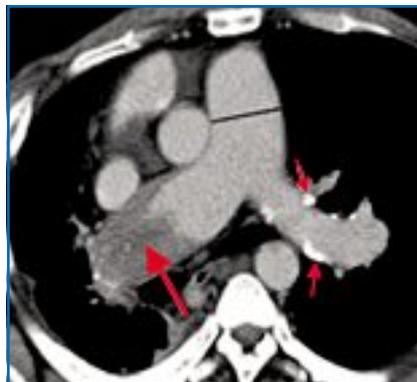


Fig. 1 : Chez une patiente avec HTAP et dilatation du VD, le scanner retrouve des artères pulmonaires dilatées et une obstruction complète de la terminaison de l'AP droite par du tissu obstructif hypodense (flèche rouge). L'aspect évoque fortement un cœur pulmonaire chronique post-embolique.

embolique et HTAP d'une autre cause est essentiel, car l'HTAP post-embolique est la seule cause curable d'HTAP, par intervention chirurgicale (thromboendartériectomie).

3. Étude du VD et des voies pulmonaires dans le cadre d'une pathologie congénitale

Le scanner est de plus en plus utilisé dans l'évaluation des cardiopathies congénitales, parfois découvertes seulement à l'âge adulte. Même en pédiatrie, le scanner cardiaque est de plus en plus employé en raison de ses performances [3]. Par exemple, dans la tétralogie de Fallot sont associées une dilatation du VD avec une communication interventriculaire (CIV) et une sténose de la voie pulmonaire.

Le scanner est devenu, ces dernières années, un examen essentiel avant intervention pour tétralogie de Fallot. La tétralogie de Fallot associe, en effet, une dilatation du VD avec communication interventriculaire (CIV), une aorte à cheval et une sténose de la voie pulmonaire. Le scanner préopératoire permet d'évaluer la sténose du tronc pulmonaire et d'apprécier l'aspect des branches artérielles pulmonaires. Il évalue la morphologie du VD et identifie une éventuelle anomalie de trajet coronaire, souvent associée [4]. L'examen recherchera en particulier une coronaire droite croisant le trajet de l'infundibulum pulmonaire laquelle, quand elle existe, interdit la section longitudinale de l'infundibulum pulmonaire : le chirurgien est alors obligé de réaliser un pontage entre le VD et l'artère pulmonaire pour éviter de sectionner l'artère coronaire de trajet anormal.

Découverte fortuite lors d'un scanner coronaire

Une pathologie du VD peut être découverte de façon fortuite, à l'occasion d'un

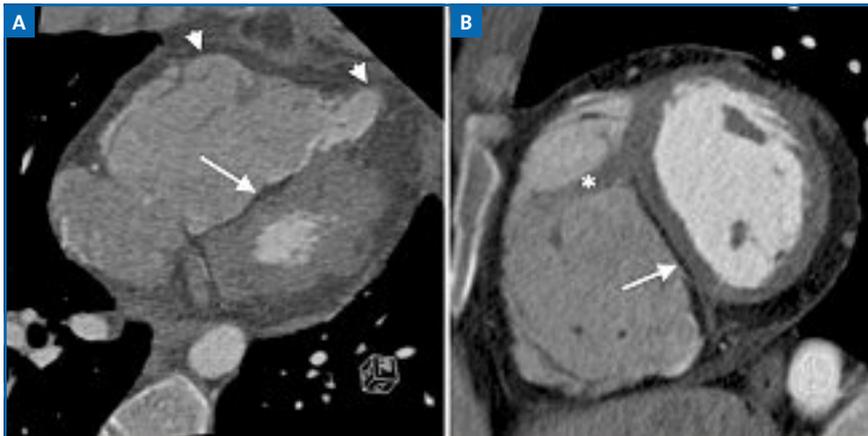


FIG. 2A ET 2B : Scanner à la recherche d'une anomalie coronaire chez un jeune patient ayant fait une mort subite récupérée à l'âge de 25 ans. Les coronaires sont normales sur le coroscanner, qui met par ailleurs en évidence une importante dilatation du VD (A, B), avec aspect déformé (têtes de flèche), une hypertrabéculation (astérisque) et une infiltration graisseuse, identifiable par un liseré hypodense anormal le long du septum (flèches). Cet aspect évoque fortement une dysplasie arythmogène, qui sera confirmée secondairement.

scanner coronaire. En effet, il n'est pas exceptionnel de découvrir une pathologie du VD alors que le scanner vise à éliminer une pathologie coronaire [5]. C'est le cas, notamment, lors d'un bilan de syncopes ou d'arrêts cardiaques chez les sujets jeunes, souvent sportifs, chez lesquels le scanner peut être demandé pour rechercher une anomalie coronaire. Si le scanner retrouve un volume augmenté du VD, une irrégularité des parois (notamment du bord libre, de la pointe ou de la région sous-tricuspidienne), des trabéculations excessives ou une infiltration graisseuse pariétale excessive, alors que les artères coronaires sont normales, on doit évoquer une possible dysplasie arythmogène du ventricule droit (DAVD) (**fig. 2**). Le diagnostic de DAVD évoqué sur ces critères au scanner n'est jamais formel et il devra ensuite être confirmé par d'autres examens (IRM, scintigraphie isotopique ou tests de provocation).

Parfois, une cardiopathie congénitale, jusque-là peu ou non symptomatique, peut être découverte par scanner quand l'échographie est non contributive. Citons le cas d'un retour veineux pulmo-



FIG. 3 : Scanner cardiaque montrant un RVPA supérieur droit avec drainage dans la veine cave supérieure (flèches) chez un patient de 40 ans chez lequel on découvre une HTAP avec dilatation du VD et une communication interauriculaire (CIA) à l'échographie. La CIA de type sinus venosus est affirmée par le scanner. VCS : veine cave supérieure.

naire anormal (RVPA) associé à une dilatation du VD : le scanner 3D permet de décrire parfaitement le RVPA, souvent responsable d'une dilatation du VD par *shunt* gauche-droit (**fig. 3**) [6]. Parfois, le scanner peut même découvrir une transposition corrigée des gros vaisseaux qui peut se manifester tardivement à l'âge adulte. Dans ce cas, l'analyse 3D du cœur

a tout son intérêt, notamment dans les formes complexes [7].

Conclusion

Si le scanner n'est pas un examen de première intention pour l'étude du VD en pratique courante, il n'en demeure pas moins le meilleur examen anatomique. Il est particulièrement utile en cas d'HTAP ou de pathologie congénitale du VD. Il peut mettre en évidence des anomalies du VD de façon fortuite, notamment au décours d'un coroscanner.

Bibliographie

1. RIZVI A, DEANO RC, BACHMAN DP *et al.* Analysis of ventricular function by CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2015;9:1-12.
2. GROSSE C, GROSSE A. CT findings in diseases associated with pulmonary hypertension: a current review. *Radiographics*, 2010;30:1753-1777.
3. KULKARNI A, HSU HH, OU P *et al.* Computed Tomography in Congenital Heart Disease: Clinical Applications and Technical Considerations. *Echocardiography*, 2015. doi: 10.1111/echo.13147. [Epub ahead of print]
4. VASTEL-AMZALLAG C, LE BRET E, PAUL JF *et al.* Diagnostic accuracy of dual-source multislice computed tomographic analysis for the preoperative detection of coronary artery anomalies in 100 patients with tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011;142:120-126.
5. KIMURA F, SAKAI F, SAKOMURA Y *et al.* Helical CT features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Radiographics*, 2002;22:1111-1124.
6. AMAT F, LE BRET E, SIGAL-CINQUALBRE A *et al.* Diagnostic accuracy of multidetector spiral computed tomography for preoperative assessment of sinus venosus atrial septal defects in children. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011;12:179-182.
7. BARRE E, PAUL JF. Segmental analysis of a complex congenital heart disease using cardiac MDCT. Analyse of congenital heart disease: use of MDCT. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011;104:61-63.

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



*Test early.
Treat right.
Save lives.**

Derrière chaque test de biologie médicale, il y a une vie à sauver

*Améliorer la prise en
charge de l'insuffisance
cardiaque*

- 1 McMurray, J.J.V., Stewart, S. (2002). *Eur Heart J Suppl.* 4 (Supp D), D50-D58
- 2 Maggioni, A.P. et al. (2013). *Eur J Heart Fail.* 15(7), 808-17
- 3 McMurray, J.J. et al. (2012). *Eur Heart J.* 33(14), 1787-847
- 4 Yancy, C.W. et al. (2013). *Circulation*
- 5 Huelmann M. et al. (2013). *JACC.* 62(15),1365-72
- 6 Logeart D. et al. (2014). *Suppl. de la Revue du Praticien Médecine Générale.* (Tome 28 - n°926)
- 7 Januzzi et al. (2011). *JACC.* 1881-9
- 8 Felker, G.M. et al. (2009). *Am Heart J.* 158: 422-30

Le test proBNP II est un test immunologique pour la détermination quantitative in vitro de la partie N-terminale du peptide natriurétique de type B (pro Brain) dans le sérum et les plasmas humains. Ce test par électrochimiluminescence « ECLIA » s'utilise sur les analyseurs Elecsys et cobas e. Dispositif médical de diagnostic in vitro.

Fabricant : Roche Diagnostics GmbH (Allemagne) – Distributeur : Roche Diagnostics France.
Lire attentivement les instructions figurant dans la fiche technique. PA-299-14 - 10/2014

Diagnostiquer précocement

L'insuffisance cardiaque chronique touche 1 à 3% de la population¹ avec un taux de mortalité à un an de 7,2%.²

Le dosage du NT-proBNP est recommandé pour le diagnostic³, le pronostic³ et le suivi⁴ de l'insuffisance cardiaque. Il permet aussi l'identification des patients diabétiques à haut risque d'évènements cardiaques.⁵

Le NT-proBNP est accessible dans la plupart des laboratoires de biologie médicale.

Optimiser la prise en charge thérapeutique

Le suivi des patients peut être optimisé lorsqu'il est guidé par le taux de NT-proBNP.⁴ Le NT-proBNP (ou BNP) doit faire partie du bilan réalisé au minimum tous les 6 mois⁶ et sa diminution est corrélée à une amélioration clinique.³

Viser un taux de NT-proBNP < 1 000 ng/L est un objectif thérapeutique permettant de diminuer le nombre d'évènements et d'améliorer la qualité de vie.⁷

Sauver des vies

Guider le suivi de l'insuffisance cardiaque chronique par le NT-proBNP permet de réduire le risque de mortalité de 30%.⁸



LE DOSSIER

Étude du VD en pratique

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA**Étude du ventricule droit en échocardiographie**

- ↳ L'enregistrement de la vitesse de déplacement de l'anneau tricuspide latéral en Doppler tissulaire combiné à la mesure de la fraction de raccourcissement de surface en mode bidimensionnel permet une évaluation performante de la fonction systolique globale ventriculaire droite.
- ↳ Une étude de la fonction ventriculaire droite ne peut être complète sans l'évaluation des conditions de charge, soit de la pression auriculaire droite (pré-charge) en plus des pressions et résistances pulmonaires (post-charge).

Analyse du ventricule droit par l'IRM

- ↳ L'IRM est l'outil de référence pour la mesure des volumes, des flux et de la fonction systolique du ventricule droit.
- ↳ Les normes de volume diastolique indexé du VD sont $< 100 \text{ mL/m}^2$ chez la femme et $< 110 \text{ mL/m}^2$ chez l'homme.
- ↳ Les principales indications de l'IRM concernent la dysplasie et l'infarctus du VD, l'hypertension pulmonaire, les *shunts* intracardiaques et le Fallot opéré.

Étude du ventricule droit : y a-t-il une réelle place pour le scanner ?

- ↳ Le scanner permet une excellente analyse anatomique du VD.
- ↳ Il est une alternative à l'IRM lorsque celle-ci ne peut être réalisée.
- ↳ Certaines anomalies du VD détectées en scanner peuvent suggérer le diagnostic de dysplasie arythmogène.
- ↳ Le scanner des voies droites est utile dans le bilan étiologique d'une HTAP.
- ↳ L'analyse du VD est couplée en routine à celle des coronaires lors d'un scanner coronaire.

www.realites-cardiologiques.com

+ riche + interactif + proche de vous

Fibrillation atriale : à quels patients proposer une stratégie de contrôle du rythme ou de la fréquence ?

RÉSUMÉ : Il existe beaucoup d'arguments en faveur du maintien du rythme sinusal chez les patients en fibrillation atriale, mais son bénéfice ne peut s'observer que si les effets secondaires des antiarythmiques restent limités et si les complications des procédures ablatives sont peu fréquentes. Or, les médicaments antiarythmiques ont un index thérapeutique étroit. Leur utilisation doit se faire en respectant strictement leurs contre-indications et les patients doivent être régulièrement surveillés. De même, les techniques d'ablation de la fibrillation atriale sont complexes et ne doivent être mises en œuvre que par des équipes entraînées. Étant donné les limites des modalités de maintien du rythme sinusal, il est parfois préférable de respecter la fibrillation atriale et de se contenter de la ralentir si elle est trop rapide. C'est en fonction de chaque cas particulier que l'on choisira le contrôle du rythme ou le contrôle de la fréquence. Le contrôle du rythme s'adresse principalement aux patients les plus jeunes, les plus symptomatiques et ayant peu de facteurs de risque de rechute. Le contrôle de la fréquence concerne surtout les patients les plus âgés, moins symptomatiques et ayant des cardiopathies sous-jacentes évoluées à cavités très dilatées.



→ J.-Y. LE HEUZEY
Hôpital Georges Pompidou,
Université René Descartes, PARIS.

On peut séparer la stratégie thérapeutique dans la prise en charge de la fibrillation atriale en deux chapitres distincts : d'une part, la prévention des accidents thromboemboliques par les médicaments anticoagulants ; d'autre part, la gestion de la fibrillation sur un strict plan rythmique. Les données des essais thérapeutiques réalisés au cours des 20 dernières années montrent qu'aucune des stratégies proposées s'adressant au rythme lui-même n'a été capable de démontrer une amélioration de l'espérance de vie des patients atteints de fibrillation atriale. Une diminution de la mortalité n'a pu être obtenue qu'avec les anticoagulants. En conséquence, l'approche rythmique ne s'adresse finalement qu'à la symptomatologie, avec pour but d'améliorer la qualité de vie du

patient. On dispose de deux options pour prendre en charge l'aspect purement rythmique [1] : la stratégie de contrôle du rythme ou la stratégie de contrôle de la fréquence.

Définition des stratégies de contrôle du rythme et de la fréquence

La stratégie de contrôle du rythme consiste à mettre en œuvre tous les moyens possibles pour maintenir le rythme sinusal. Il peut donc s'agir de traitements pharmacologiques ou non. Les traitements pharmacologiques sont représentés par les médicaments antiarythmiques, dont le but est de diminuer le nombre de crises en cas de fibrillation atriale paroxystique ou de maintenir le rythme sinusal dans le

cas de fibrillations atriales persistantes ayant été réduites, soit par une cardioversion pharmacologique, soit par une cardioversion électrique. Ces techniques de maintien du rythme sinusal comprennent également l'ablation par isolation des veines pulmonaires, dont l'objectif est d'empêcher les récurrences de fibrillation atriale.

Pour ce qui est du contrôle de la fréquence, le but est de permettre au patient de garder une fréquence cardiaque correcte, c'est-à-dire principalement d'éviter qu'elle soit trop rapide et puisse participer à l'altération des fonctions hémodynamiques cardiaques. Ce contrôle est essentiellement réalisé par des médicaments bradycardisants, mais on peut aussi classer dans cette stratégie l'ablation du nœud auriculo-ventriculaire, solution de dernier recours pour quelques rares patients, avec, bien sûr, nécessité de mettre en place un stimulateur, la plupart du temps de resynchronisation.

Modalités de la stratégie de contrôle du rythme

1. Traitement pharmacologique

Le choix du médicament antiarythmique à utiliser pour maintenir le rythme sinusal (dans une fibrillation paroxystique ou une fibrillation persistante après cardioversion) dépend essentiellement de l'existence et du type d'une éventuelle cardiopathie sous-jacente. S'il n'y a pas de cardiopathie sous-jacente ou si elle est minime, on peut envisager l'utilisation de la flécaïnide, de la propafénone, du sotalol ou de la dronédarone (médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché en France, mais non remboursé). En cas d'échec, c'est l'amiodarone qu'il faudrait utiliser.

En cas de cardiopathie sous-jacente significative, le choix est plus complexe. Il peut s'agir d'une cardiopathie hypertensive, d'une maladie coronaire ou d'une insuffisance cardiaque. En cas de cardiopathie

hypertensive, il est nécessaire de savoir s'il existe une hypertrophie ventriculaire gauche ou non. Si ce n'est pas le cas, on se trouve ramené au problème précédent de l'absence de cardiopathie sous-jacente. En cas d'hypertrophie ventriculaire gauche seule, la dronédarone peut être utilisée et, en cas d'échec, l'amiodarone. On préfère éviter les antiarythmiques de classe I et le sotalol du fait de possibles effets proarythmiques. En cas d'insuffisance cardiaque, seule l'amiodarone peut être employée (**fig. 1**). Il en résulte un très large éventail d'indications pour l'amiodarone, ce qui n'est pas sans poser problème étant donné la mauvaise tolérance extracardiaque du médicament. La dronédarone a une place indiscutable chez les patients avec une maladie coronaire et une fraction d'éjection normale, mais son utilisation en France est limitée du fait de l'absence de remboursement. L'utilisation d'un médicament bloqueur du système rénine-angiotensine-aldostérone peut s'envisager chez les patients ayant une cardiopathie sous-jacente,

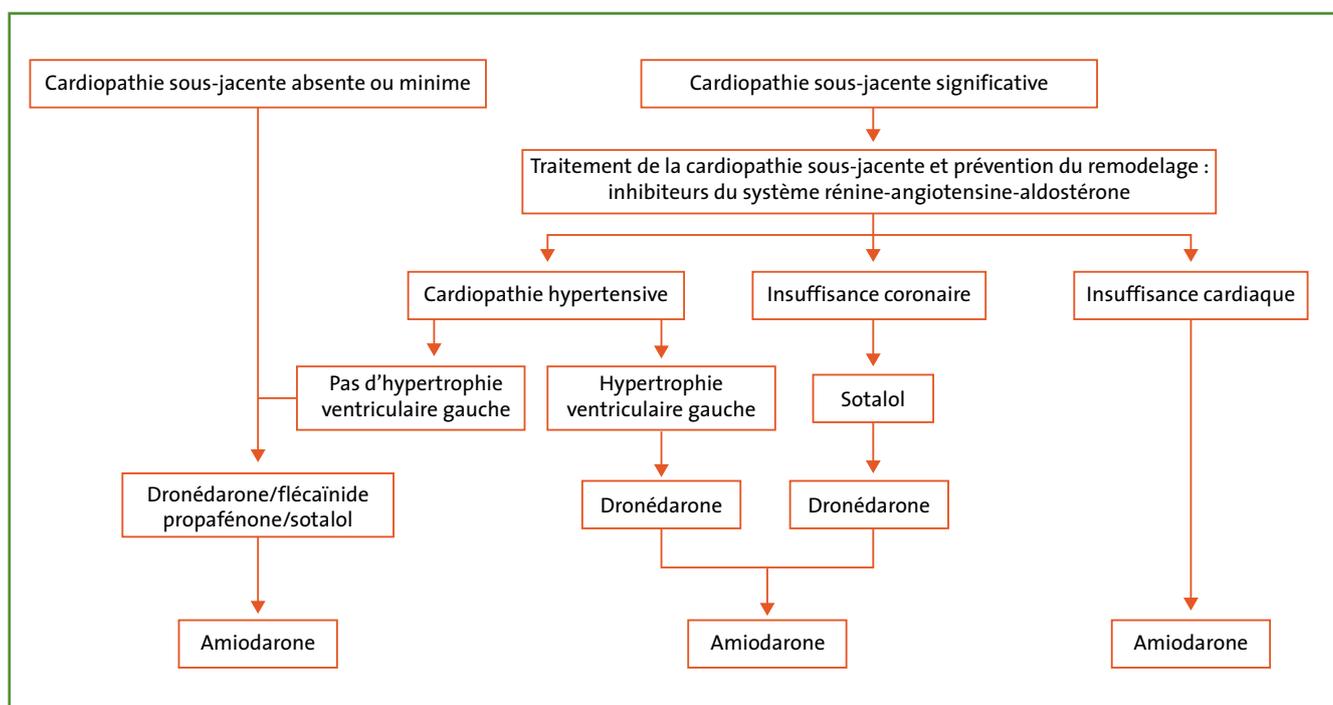


Fig. 1 : Algorithme de choix des médicaments antiarythmiques pour la stratégie de contrôle du rythme. D'après les recommandations européennes 2012 [1].

REVUES GÉNÉRALES

Rythmologie

mais leur efficacité sur la prévention de la fibrillation en elle-même n'est pas démontrée. Dans toutes ces situations, la thérapie pharmacologique est souvent en échec, raison pour laquelle l'ablation prend ici toute sa place.

Comme on le voit sur la **figure 1**, l'amiodarone est proposée dans de très nombreuses situations. On peut regretter que la dronédarone ne soit pas plus utilisée dans un cas particulier où elle peut être très utile : les patients souffrant d'insuffisance coronaire, pour lesquels les antiarythmiques de classe I sont contre-indiqués, et ce depuis l'étude CAST, réalisée il y a plus de 20 ans. Il s'agit de patients jeunes, coronariens, à fraction d'éjection normale, auxquels on ne donne, en France, que du sotalol, avant de passer soit à l'amiodarone, soit à une procédure ablatrice. De plus en plus d'arguments concordants permettent de penser que l'amiodarone a non seulement une toxicité bien connue au niveau thyroïdien, cutané et pulmonaire, mais aussi

qu'elle peut être associée à un taux plus élevé de cancers dans ces mêmes organes.

2. Traitement non pharmacologique

L'ablation par isolation des veines pulmonaires est une option qui peut être envisagée dans de nombreux cas. La **figure 2** intègre l'ablation par cathéter dans l'algorithme de décision et de choix du traitement antiarythmique. Chez les patients ayant une cardiopathie sous-jacente, la première question à se poser est : existe-t-il une insuffisance cardiaque ? Si la réponse est non, on peut utiliser la dronédarone ou le sotalol et, en cas d'échec, l'amiodarone ou l'ablation par cathéter, notamment en fonction du choix du patient, lors d'une discussion approfondie avec lui. S'il existe une insuffisance cardiaque due à la fibrillation atriale, seules l'amiodarone ou l'ablation par cathéter peuvent être proposées.

S'il n'existe pas de cardiopathie sous-jacente, la prise en charge d'une

fibrillation persistante repose sur les médicaments antiarythmiques cités précédemment. En cas d'échec, on peut proposer soit l'ablation par cathéter, soit l'amiodarone. Dans quelques cas de fibrillation paroxystique, si cela correspond au choix et à la demande du patient, l'ablation par cathéter peut s'envisager en première intention (athlètes de haut niveau, métiers à risque tels que pilote de ligne).

La technique utilisée pour l'ablation reste encore en débat. Quoi qu'il en soit, elle comprend toujours une isolation des veines pulmonaires. L'avis divergent des différentes équipes de rythmologie et les publications récentes ne permettent pas de trancher clairement pour savoir s'il convient d'associer d'autres gestes comme l'ablation des CFAE (*Complex Atrial Fractionated Electrograms*) ou la réalisation de lignes dans l'oreillette gauche. Certaines équipes préfèrent réserver les gestes associés aux patients ayant rechuté après une ablation simple,

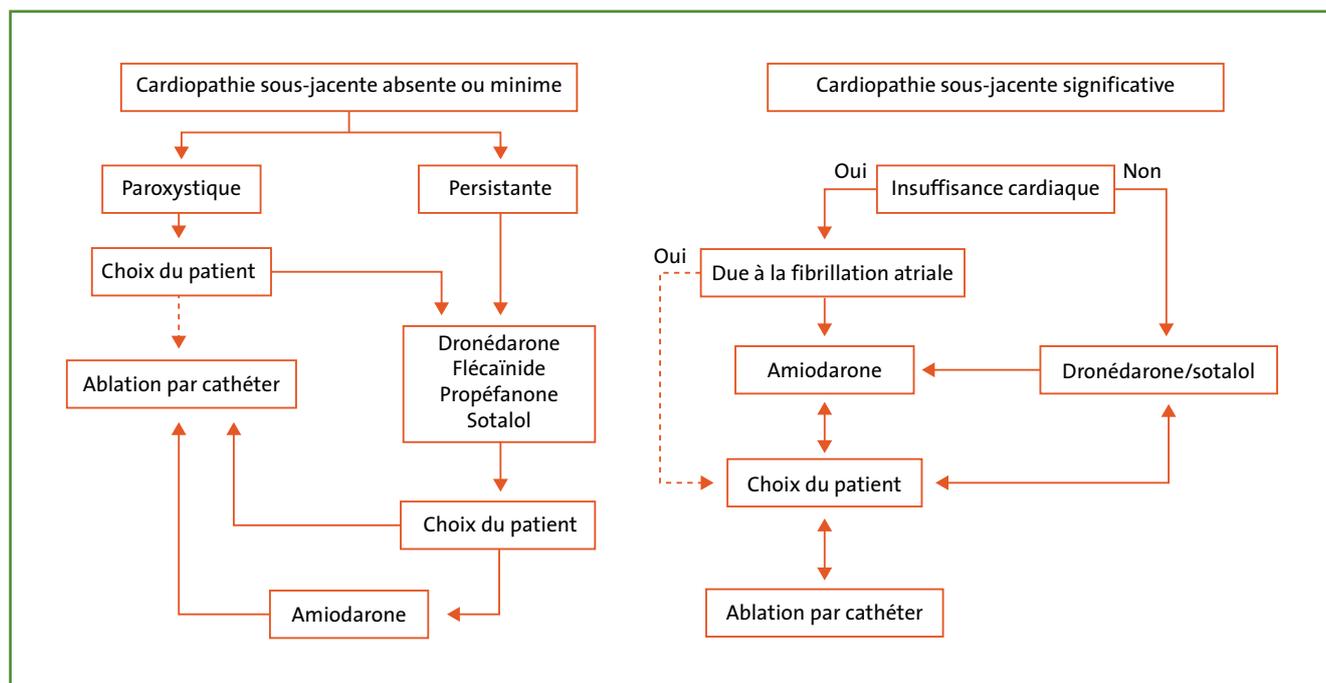


FIG. 2 : Algorithme de choix des techniques de maintien du rythme sinusal (antiarythmiques ou ablation) dans la stratégie de contrôle du rythme. D'après les recommandations européennes 2012 [1].

d'autres préfèrent proposer ces gestes dès la première ablation. Ces ablations complexes de fibrillation atriale nécessitent un cathétérisme trans-septal. Leur taux de succès (maintien du rythme sinusal à 1 an) varie entre 40 et 80 % suivant le terrain (âge, pathologie sous-jacente). Le risque n'est pas nul avec, selon les grandes séries internationales, des chiffres moyens de 0,5 % de tamponnade et 0,5 % d'accident vasculaire cérébral. Ces gestes ne peuvent s'envisager que dans les mains d'équipes très entraînées. Il est souvent nécessaire de proposer aux patients une 2^e, voire une 3^e tentative d'ablation en cas d'échec.

Modalités de la stratégie de contrôle de la fréquence

Si l'on a décidé de laisser le patient en fibrillation atriale (ou si les méthodes de maintien du rythme sinusal ont échoué), on se contentera de contrôler la fréquence. Différents médicaments peuvent être utilisés pour cela [3] (fig. 3). Si le patient est très âgé et a peu d'activité physique, un simple traitement par digitaliques peut s'envisager. Récemment,

des controverses se sont développées sur le risque de surmortalité des digitaliques chez les patients traités au long cours pour une fibrillation atriale. La prescription reste sûre si elle est strictement contrôlée. La digitaline, comme les médicaments antiarythmiques, peut engendrer des effets proarythmiques et il est essentiel de contrôler régulièrement la fonction rénale et la kaliémie, altération de la fonction rénale et dyskaliémie étant des facteurs de risque de complication du traitement. La surveillance doit être également électrocardiographique, la digitaline ayant un effet bathmotrope positif. Si la prescription est correctement surveillée, en évitant les doses importantes chez les sujets âgés, elle reste sûre.

Chez les patients dont le style de vie est plus actif, il faut raisonner en fonction de la présence éventuelle d'une maladie associée. S'il n'y en a pas ou en cas simplement d'hypertension artérielle, on peut envisager les bêtabloquants, le diltiazem, le vérapamil ou la digitaline. En cas d'insuffisance cardiaque, on ne peut employer que les bêtabloquants ayant fait la preuve de leur efficacité dans l'insuffisance cardiaque: carvedilol,

bisoprolol, métoprolol et nébivolol. On peut aussi utiliser la digitaline. En cas de bronchopneumopathie chronique obstructive, il faut éviter les bêtabloquants qui ne sont pas β -1 sélectifs et on peut par ailleurs utiliser le diltiazem, le vérapamil ou la digitaline. La cible de fréquence idéale à obtenir chez ces patients reste sujette à débat. On admet généralement que des chiffres de 80 batt./min au repos et 110 batt./min à l'effort constituent des objectifs raisonnables.

L'ablation peut également avoir sa place dans les stratégies de contrôle de la fréquence. Elle concerne quelques rares cas pour lesquels l'évolution est marquée par des poussées d'insuffisance cardiaque avec, la plupart du temps, un œdème aigu pulmonaire chez des patients ayant une fréquence ventriculaire rapide qu'il n'a pas été possible de ralentir correctement avec les médicaments. On peut alors proposer une ablation du nœud auriculo-ventriculaire, avec mise en place d'un stimulateur cardiaque, généralement de resynchronisation. Cette technique est à réserver à quelques patients, en guise de dernière solution thérapeutique, étant donné la création d'un bloc auriculo-

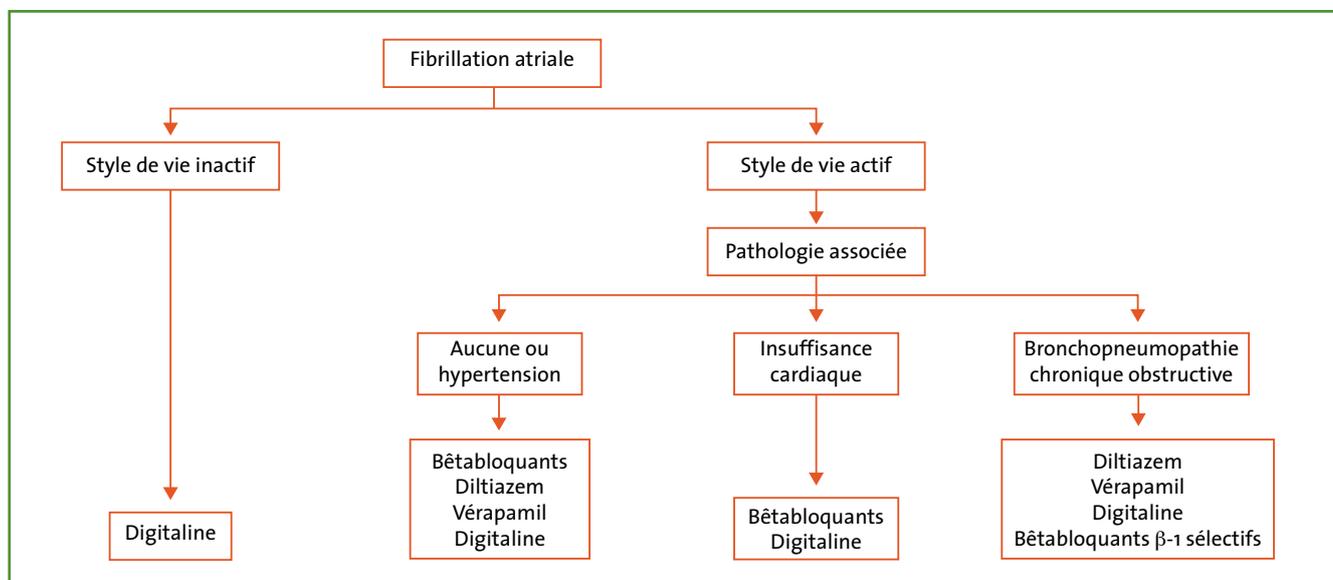


FIG. 3 : Algorithme de choix des médicaments dans la stratégie de contrôle de la fréquence. D'après les recommandations européennes 2012 [1].

REVUES GÉNÉRALES

Rythmologie

ventriculaire complet et donc d'une dépendance du stimulateur.

Quelles stratégies adopter pour quels patients ?

Le choix, souvent difficile, entre contrôle du rythme et contrôle de la fréquence, a conduit à la réalisation de 2 essais pragmatiques s'adressant aux patients pour lesquels le thérapeute ne voyait pas de nécessité absolue d'adopter une stratégie plutôt qu'une autre. La première étude, AFFIRM (*Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*) [2], a enrôlé des patients avec fibrillation atriale en les randomisant en 2 bras : contrôle du rythme, d'une part, et contrôle de la fréquence, d'autre part. Cet essai était pragmatique, c'est-à-dire que si le médecin pensait qu'il valait mieux choisir l'une ou l'autre stratégie, il n'incluait pas le patient. Dans le cas inverse, le patient était inclus et le suivi a duré plus de 3 ans. Le résultat final montrait qu'il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes en termes de mortalité (et non pas de maintien du rythme sinusal). En revanche, lorsqu'on s'intéressait aux facteurs pronostiques de survie, on trouvait le rythme sinusal [3]. Cela confirme que la bonne stratégie est bien le maintien du rythme sinusal, mais qu'il faut pouvoir maintenir ce rythme en évitant les nombreux effets délétères des antiarythmiques ou alors en proposant des techniques d'ablation dont les complications ne sont pas trop fréquentes. Il n'y avait donc pas de différence significative entre les 2 groupes en termes de survie, mais on trouvait cependant une tendance à une meilleure survie pour le groupe des patients laissés en fibrillation atriale.

L'une des limitations de l'étude AFFIRM est qu'elle avait exclu les patients en insuffisance cardiaque. On pouvait penser que, dans ce sous-groupe, les résultats auraient pu être différents du fait du bénéfice *a priori* apporté par le

POINTS FORTS

- ↳ La stratégie de contrôle du rythme est le meilleur choix pour :
 - les patients les plus jeunes ;
 - les patients très symptomatiques ;
 - les patients avec peu de facteurs de risque de rechute.
- ↳ La stratégie de contrôle de la fréquence est le meilleur choix pour :
 - les patients très âgés ;
 - les patients asymptomatiques ou pauci symptomatiques ;
 - les patients avec cardiopathie sous-jacente avancée.

rétablissement de la systole atriale chez les patients insuffisants cardiaques. C'est la raison pour laquelle l'étude AF-CHF a été réalisée [4]. Le résultat n'est pas différent, la courbe de survie des 2 groupes est tout à fait identique, il n'y a aucun avantage, chez ces patients, à rester en rythme sinusal. L'immense majorité des patients du groupe contrôle du rythme était, bien entendu, sous amiodarone.

Finalement, quels sont les meilleurs critères de choix entre les deux stratégies ? Il est très probable que le meilleur choix soit le contrôle du rythme chez les patients les plus jeunes, de même que chez les patients les plus symptomatiques ou chez ceux qui ont peu de facteurs de risque de rechute. En effet, il paraît bien difficile, chez un patient âgé d'une quarantaine ou d'une cinquantaine d'années victime d'une fibrillation atriale persistante pour la première fois, de lui dire qu'étant donné la controverse entourant les connaissances, on va le laisser durant de très nombreuses années en fibrillation atriale. Dans ce cas, le contrôle du rythme est le meilleur choix. Il en va de même chez les patients très symptomatiques, qui tolèrent très mal leur fibrillation, et pour lesquels il faut maintenir le rythme sinusal, au besoin en utilisant des techniques ablatives. À l'inverse, le simple contrôle de la fréquence s'avère être le meilleur choix chez les patients très âgés, chez les patients asymptomatiques ou pauci-

symptomatiques et chez ceux qui ont une insuffisance cardiaque avancée, avec des dilatations importantes des cavités cardiaques, en particulier de l'oreillette gauche. Chez ces patients, il est évident que si l'on pratiquait une cardioversion, et même si le rythme sinusal était rétabli, il est très probable qu'une rechute surviendrait peu de temps après.

Bibliographie

1. CAMM AJ, LIP GY, DE CATERINA R *et al.* 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 2012;33:2719-2747.
2. WYSE DG, WALDO AL, DiMARCO JP *et al.* Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2002;347:1825-1833.
3. CORLEY SD, EPSTEIN AE, DiMARCO JP *et al.* AFFIRM investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment and survival in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*, 2004;109:1509-1513.
4. ROY D, TALAJIC M, NATTEL S *et al.* Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*, 2008;358:2667-2677.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : conférences, conseils pour BMS, Meda, Sanofi.

État des lieux et enjeux de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque en France

RÉSUMÉ : L'insuffisance cardiaque est une pathologie grave dont l'épidémiologie est importante à connaître. Les données de grands registres français émanant de l'Assurance Maladie et des registres de la société savante confirment que l'âge moyen des patients approche 80 ans, que la mortalité globale diminue mais que les réhospitalisations augmentent, aggravant le surcoût de la maladie. Les classes médicamenteuses demeurent assez mal prescrites en sortie d'hôpital, sauf en cas de prise en charge cardiologique spécialisée. Toutefois, dans tous les cas, les posologies restent largement sous-maximales. Il importe de développer la prise en charge multidisciplinaire.



→ Y. JUILLIÈRE¹, Ph. TUPPIN²,
A. GABET³, A. CUERQ²,
V. OLIÉ³, Ch. DE PERETTI³,
A. FAGOT-CAMPAGNA²

¹ Service de Cardiologie, Institut Lorrain du cœur et des vaisseaux, CHU Nancy-Brabois, VANDŒUVRE-LÈS-NANCY.

² Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), PARIS.

³ Institut de veille sanitaire, SAINT-MAURICE.

L'insuffisance cardiaque est un syndrome complexe, atteignant à la fois la systole et la diastole, le cœur droit et le cœur gauche, et se manifestant de manière aiguë ou chronique. Elle est induite par un très grand nombre d'étiologies et favorisée par de nombreuses comorbidités. Elle est responsable de multiples complications et d'un excès de morbi-mortalité, largement supérieur à celui lié à la plupart des cancers.

Données européennes

À l'échelon européen, les dernières données des registres Euro Heart Failure Survey montrent une mortalité annuelle toutes causes de 17,4 % pour les patients ayant été hospitalisés et de 7,2 % pour les patients ambulatoires [1]. En matière de mortalité toutes causes ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, les chiffres sont respectivement de 35,8 % et de 17,6 %. Toutefois, au cours des 10 dernières années, toutes les études ont montré une diminution de la morta-

lité globale dans les pays industrialisés alors que, parallèlement, le nombre de réhospitalisations augmente, contrairement à ce que l'on constate pour la pathologie coronaire ou la pathologie vasculaire cérébrale [2]. L'âge des patients est extrêmement élevé, avec une prévalence de l'insuffisance cardiaque qui ne fait que croître en fonction de l'âge. Le corollaire de cet âge élevé est la présence de comorbidités nombreuses, très handicapantes (démence, diabète, accident vasculaire cérébral, insuffisance rénale chronique, BPCO...), qui compliquent énormément la prise en charge globale des patients insuffisants cardiaques. Enfin, la fréquence de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée s'accroît avec l'âge, avec une mortalité peut-être inférieure à celle de l'insuffisance cardiaque systolique, mais avec une morbidité et notamment des taux d'hospitalisations largement similaires. Or, les recommandations sont très encadrées concernant l'insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée mais n'existent pas pour l'insuffisance cardiaque à fonction systolique

REVUES GÉNÉRALES

Insuffisance cardiaque

préservée. Toutefois, l'insuffisance cardiaque systolique demeure globalement plus grave que l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, et au sein de chaque type, le fait d'avoir déjà été hospitalisé pour décompensation aggrave le pronostic de manière importante [3]. Et c'est finalement le problème posé par les hospitalisations et les réhospitalisations qui est source du coût financier extrêmement élevé lié à l'insuffisance cardiaque.

Données françaises

Concernant la France, nous avons une idée du profil de l'insuffisance cardiaque pour ces dernières années. Ces données sont issues de registres provenant de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), de l'Institut de veille sanitaire et de la Société Française de Cardiologie.

1. Période 2002-2008

Entre 2002 et 2008, le taux de patients insuffisants cardiaques standardisés pour 100 000 personnes augmente progressivement de 210 en 2002 à 231 en 2008, soit 9,8 % d'augmentation [4]. L'âge moyen ne fait également qu'augmenter pour atteindre, en 2008, l'âge de 79 ans. Ces données sont tout à fait comparables à celles que l'on retrouve dans des registres régionaux tels que le registre ETICS réalisé dans la Somme. Il existe une forte disparité selon les régions en France, avec une augmentation de 10 à 30 % du taux de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque dans les régions du Nord et une baisse de 5 à 20 % pour les régions du Sud [4]. La prévalence de l'insuffisance cardiaque est de 2,3 % et tombe à 1,6 % si on ne considère pas les cardiopathies ischémiques. En comparaison, la prévalence de la cardiopathie ischémique est de 3,7 % et chute à 3 % si on ne considère pas les patients avec insuffisance cardiaque [5].

2. Période 2009-2012

Au sein des registres de la CNAMTS, l'analyse des patients hospitalisés pour la première fois pour insuffisance cardiaque en France en 2009 (n = 69 958) [6] montre une incidence moyenne de 0,5 %, mais cette incidence est croissante en fonction de l'âge pour atteindre des chiffres de l'ordre de 3,5 % au-delà de 90 ans. Certes, l'incidence est très forte pour les âges très élevés, mais la proportion de patients concernés demeure faible lorsqu'on dépasse l'âge de 85 ans. De nouveau, il existe une forte disparité en fonction des régions, avec une incidence beaucoup plus élevée dans les régions du Nord que dans les régions du Sud. La mortalité pendant l'hospitalisation et à 30 jours après celle-ci est de 11 % (6,5 % pendant l'hospitalisation et 4,5 % pendant les 30 jours après la sortie). Sur le plan du suivi à long terme de cette cohorte très importante de patients [7], on constate qu'à 2 ans, 40 % des patients sont décédés et 85 % des patients sont décédés ou ont été réhospitalisés. Ce qui est frappant, c'est que ces données sont extrêmement superposables aux données que l'on avait en 1994, soit il y a 20 ans, dans l'étude EPICAL réalisée en Lorraine [8]. La seule différence est que les patients ont maintenant 15 ans de plus de moyenne d'âge.

En 2010 [9], le taux standardisé sur l'âge (par rapport à la population française de 2006) de la mortalité, tous âges confondus, pour l'insuffisance cardiaque en cause de décès principal est de 31,1 % (36,4 % pour les hommes et 28,0 % pour les femmes) pour un chiffre européen de 37,0 % (42,6 % pour les hommes et 33,3 % pour les femmes). Ce chiffre varie de 1,8 % pour les patients de moins de 65 ans à 183,0 % pour les plus de 65 ans. Le taux pour l'insuffisance cardiaque en cause de décès associé est, bien sûr, plus élevé : il est de 96,8 % pour une valeur de 113,8 % en Europe. Ce chiffre de

mortalité de 31,1 % ne fait que décroître régulièrement depuis 2000 où il était de 46,0 %, soit une diminution de 32,4 %. Cette diminution concerne autant les hommes que les femmes, que le diagnostic d'insuffisance cardiaque soit considéré comme la cause principale ou associée du décès [9].

Lorsqu'on s'intéresse aux hospitalisations, on constate, en France comme dans les autres pays industrialisés, une tendance à la diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque entre 2000 et 2012. En revanche, il apparaît une recrudescence des réhospitalisations pour insuffisance cardiaque, majorant le coût de la pathologie et justifiant que l'on prenne en compte cet élément dans l'évaluation de l'efficacité des thérapeutiques [10].

On possède également des données de registres de la Société Française de Cardiologie. Ainsi, dans le registre ODIN, couvrant une période d'inclusion de 2007 à 2010 avec plus de 3 230 patients inclus, la moyenne d'âge apparaît plus basse (68 ans) : ceci est lié au fait que ce registre s'intéressait à l'effet de l'éducation thérapeutique, cette discipline n'étant souvent proposée qu'aux patients plus jeunes [11]. La mortalité globale est de 20 % à 2 ans. Néanmoins, on constate que plus l'âge avance, plus la mortalité s'aggrave, et ce quel que soit le type d'insuffisance cardiaque. En revanche, la mortalité demeure similaire lorsque l'on compare les patients avec insuffisance cardiaque systolique aux patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée [12].

Le registre OFICA de l'insuffisance cardiaque aiguë réalisé en 2009 sur une journée du mois de mars [13] a inclus 1 650 patients parmi 170 structures hospitalières. C'était une insuffisance cardiaque *de novo* dans 37 % des cas, et l'étiologie était principalement représentée par 48 % d'insuffisance

cardiaque aiguë décompensée et 38 % d'œdème aigu du poumon. La fraction d'éjection moyenne était de 42 % et la population était composée, pour 55 % des cas, d'insuffisance cardiaque systolique. La mortalité hospitalière était de 8,3 % pour l'insuffisance cardiaque systolique et de 5,3 % pour l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. La mortalité globale à 1 an était de 28,6 %.

La prescription médicamenteuse

Dès le milieu des années 2000, les études IMPACT-RECO I et II réalisées en France auprès des cardiologues ont montré que la prescription des principales classes médicamenteuses réduisant la mortalité étaient prescrites de façon satisfaisante (98 % pour les bloqueurs du système rénine-angiotensine et 70 % pour les bêtabloquants) [14]. Néanmoins, et comme à l'échelle européenne, la posologie de ces classes médicamenteuses était largement sous-maximale, avec environ 60 % des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et 25 % des bêtabloquants prescrits à la moitié de la posologie recommandée. Cela peut s'expliquer par la moyenne d'âge des patients traités, ceux-ci étant souvent beaucoup plus âgés que dans les grands essais.

Néanmoins, l'étude du registre de la CNAMTS sur les 70 000 patients ayant été hospitalisés pour un premier épisode d'insuffisance cardiaque [6] montre que 36,7 % des patients reçoivent, 30 jours après la sortie, l'association bêtabloquant-diurétique-inhibiteur du système rénine-angiotensine, ce qui est bien évidemment très peu. Cela peut s'expliquer par l'âge élevé des patients, qui peut entraîner un certain nombre de contre-indications ou d'intolérances et le fait que l'on ne connaît pas la part de patients présentant une insuffisance cardiaque

POINTS FORTS

- ➔ La mortalité globale de l'insuffisance cardiaque diminue progressivement.
- ➔ Les réhospitalisations en nombre croissant demeurent le problème économique majeur de la pathologie.
- ➔ Les médicaments recommandés sont mal prescrits, surtout en termes de posologie maximale.
- ➔ Le développement de prises en charge multidisciplinaires doit s'accroître.

à fonction systolique préservée au sein de cette population, c'est-à-dire les gens pour lesquels il n'y a pas actuellement de recommandation. Toutefois, lorsque l'on regarde la prescription de la même triple association chez les patients de moins de 55 ans, où il est fort probable que la majorité d'entre eux ont une insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée avec nécessité d'appliquer des recommandations très strictes, on constate que le pourcentage de prescription atteint péniblement 47 %. Cela veut dire qu'en France, en 2009, la moitié des patients de moins de 55 ans hospitalisés pour un premier épisode d'insuffisance cardiaque sortent de l'hôpital sans la triple association thérapeutique recommandée !

On peut se tourner à nouveau vers le registre ODIN [12]. Ces patients sont pris en charge par des cardiologues intéressés par l'insuffisance cardiaque. On constate alors que la prescription est meilleure, avec 90 % des patients prenant un bloqueur du système rénine-angiotensine et 80 % un bêtabloquant. Toutefois, les posologies restent des posologies globalement à demi-dose de celles recommandées. Il y a un impact de l'âge sur cette prescription puisque la posologie prescrite est d'autant plus faible que le patient est âgé. En revanche, le type d'insuffisance cardiaque n'influence aucunement la posologie de prescription.

Pour conclure, quels sont les enjeux ?

Si les patients tirent un bénéfice incontestable des différentes drogues, comme en témoigne la réduction de mortalité globale, il apparaît qu'il persiste un problème aigu de réhospitalisations avec des médicaments encore insuffisamment prescrits. Il faut donc se tourner vers les prises en charge multidisciplinaires pour améliorer la prise en charge des patients et leur éducation. C'est toute l'importance du développement de l'éducation thérapeutique dans les centres français [10], du développement des cliniques d'insuffisance cardiaque [15] ou des réseaux ainsi que de l'initiative de la CNAMTS avec le développement du programme PRADO IC. Celui-ci instaure l'intervention d'un conseiller de l'Assurance Maladie pour programmer, à la sortie de l'hospitalisation, le retour à domicile du patient entouré par un binôme infirmière-médecin traitant en collaboration avec le cardiologue.

Bibliographie

1. MAGGIONI AP, DAHLSTRÖM U, FILIPPATOS G *et al.* EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*, 2013;15:808-817.

REVUES GÉNÉRALES

Insuffisance cardiaque

- LIU L, EISEN HJ. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. *Cardiol Clin*, 2014;32:1-8.
- BELLO NA, CLAGGETT B, DESAI AS *et al.* Influence of previous heart failure hospitalization on cardiovascular events in pts with reduced and preserved ejection fraction (CHARM study). *Circ Heart Fail*, 2014;7:590-595.
- PÉREL C, CHIN F, TUPPIN P *et al.* Taux de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque en 2008 et évolutions en 2002-2008, France. *Bull Epidémiol Hebd*, 2012;41:466-470.
- DE PERETTI, PÉREL C, TUPPIN P *et al.* Prévalences et statut fonctionnel des cardiopathies ischémiques et de l'insuffisance cardiaque dans la population adulte: apports des enquêtes déclaratives "Handicap-Santé". *Bull Epidémiol Hebd*, 2014;9-10:172-181.
- TUPPIN P, CUERQ A, DE PERETTI C *et al.* First hospitalization for heart failure in France in 2009: patient characteristics and 30-day follow-up. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013;106:570-585.
- TUPPIN P, CUERQ A, DE PERETTI C *et al.* Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: a national observational study. *Arch Cardiovasc Dis*, 2014;107:158-168.
- ZANNAD F, BRIANCON S, JUILLIÈRE Y *et al.* Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL study. *J Am Coll Cardiol*, 1999;33:734-742.
- GABET A, LAMARCHE-VADEL A, CHIN F *et al.* Mortalité due à l'insuffisance cardiaque en France, évolutions 2000-2010. *Bull Epidémiol Hebd*, 2014;21-22:386-394.
- GABET A, JUILLIÈRE Y, LAMARCHE-VADEL A *et al.* National trends in rate of patients hospitalized for heart failure and heart failure mortality in France, 2000-2012. *Eur J Heart Fail*, 2015;17:583-590.
- JUILLIÈRE Y, JOURDAIN P, SUTY-SELTON C *et al.* Therapeutic patient education and all-cause mortality in patients with chronic heart failure: a propensity analysis. *Int J Cardiol*, 2013;168:388-395.
- JUILLIÈRE Y, SUTY-SELTON C, RIAnt E *et al.* Prescription of cardiovascular drugs in the French ODIN cohort of heart failure patients according to age and type of chronic heart failure. *Arch Cardiovasc Dis*, 2014;107:21-32.
- LOGEART D, ISNARD R, RESCHE-RIGON M *et al.* Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study. *Eur J Heart Fail*, 2013;15:465-476.
- DE GROOTE P, ISNARD R, ASSYAG P *et al.* Is the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment being filled? Insights from the IMPACT RECO survey. *Eur J Heart Fail*, 2007;9:1205-1211.
- ZUILY S, JOURDAIN P, DECUP D *et al.* Impact of heart failure management unit on heart failure-related readmission rate and mortality. *Arch Cardiovasc Dis*, 2010;103:90-96.

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

www.realites-cardiologiques.com



+ riche + interactif + proche de vous

Thérapie cellulaire : qu'en attendre aujourd'hui ?

RÉSUMÉ : Le traitement du post-infarctus, de la dysfonction ventriculaire gauche et de l'insuffisance cardiaque post-ischémique repose sur des thérapeutiques médicamenteuses, interventionnelles et chirurgicales largement validées. Les nouveaux concepts de thérapie reposant sur les biothérapies, avec en particulier la thérapie cellulaire cardiaque à visée réparatrice ou régénératrice, sont les prémices d'avancées remarquables dans le domaine de la médecine.

Après plus de 10 ans d'investigation clinique dans ce domaine, les indications, toujours dans le cadre des études, s'affinent avec l'utilisation de médicaments de thérapies innovantes à base de cellules sélectionnées pour leur profil de réparation cardiovasculaire.



→ **J. RONCALLI**

Fédération des services de Cardiologie,
Institut Cardiomet,
Hôpitaux de Toulouse,
Université Paul Sabatier Toulouse III,
CIC-Biothérapies 0511 et Inserm U1048,
TOULOUSE.

Dès le début des années 2000, la thérapie cellulaire est apparue comme une nouvelle possibilité thérapeutique pour la prise en charge des pathologies cardiovasculaires avec les premiers essais chez l'homme. Quinze ans plus tard, il n'y a cependant pas encore de "médicament de thérapie innovante" (MTI) approuvé en cardiologie. Les pathologies coronaires (aiguës ou chroniques) représentent l'étiologie principale de la dysfonction ventriculaire gauche conduisant à l'insuffisance cardiaque ischémique (**fig. 1**). La mortalité de l'infarctus du myocarde a été améliorée, en partie grâce à une meilleure prise en charge de la phase aiguë (avec l'angioplastie primaire) et à l'évolution des techniques de revascularisation (notamment par angioplastie, avec mise en place d'endoprothèses coronaires [1]). Néanmoins, après un infarctus, le myocarde lésé est remplacé par un tissu nécrotique, et les mesures thérapeutiques les plus avancées sont encore insuffisantes pour réparer ces zones et prévenir ainsi le remodelage ventriculaire gauche à l'origine de l'insuffisance cardiaque. Ainsi, les concepts de réparation tissulaire et

de régénération d'organe sont des voies d'investigation extrêmement intéressantes pour le futur. Que peut-on réellement en attendre aujourd'hui ?

Du concept de réparation cardiaque avec la thérapie cellulaire aux premiers résultats

Différents types de cellules font l'objet d'études sur le plan fondamental et clinique, dans le but de contribuer à la réparation du myocarde infarcté. Parmi les aspects les plus avancés, les cellules souches adultes (issues de la moelle osseuse, du tissu adipeux, du muscle squelettique...) ont été étudiées dans de nombreux essais, mais n'ont, à ce jour, pas encore démontré une efficacité suffisante pour être approuvées en clinique. Cependant, tous ces travaux ont permis d'avancer et d'envisager de nombreuses options thérapeutiques prometteuses à partir des cellules souches de l'adulte provenant de la moelle osseuse ou du tissu adipeux. Ce sont les types cellulaires les plus étudiés à l'heure actuelle,

REVUES GÉNÉRALES

Recherche

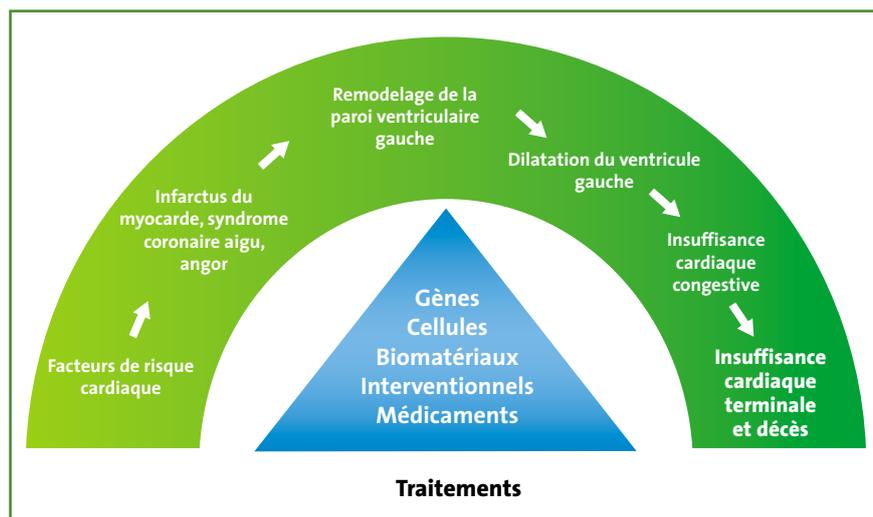


FIG. 1: Traitements des pathologies cardiovasculaires.

du moins dans le contexte du post-infarctus et de l'insuffisance cardiaque chronique d'origine ischémique. Leur utilisation dans des essais cliniques contrôlés est maintenant bien engagée. Chacun de ces types cellulaires présente des avantages et/ou des inconvénients, et la question non encore résolue est bien celle du choix du type cellulaire à implanter pour la réparation myocardique [2]. Ainsi, en fonction de la pathologie cardiovasculaire sous-jacente, la procédure de thérapie cellulaire peut avoir des objectifs très différents : soit favoriser des processus de type néovascularisation impliquant l'angiogenèse et la vasculogenèse, soit favoriser la régénération proprement dite du myocarde avec la myogenèse. Et le plus souvent, c'est la combinaison de ces deux fonctions qui est nécessaire à la réparation.

Dans le post-infarctus du myocarde récent

La perte des cardiomyocytes, des artérioles et des capillaires de la zone infarctée est un phénomène irréversible après l'infarctus, aboutissant avec le temps à la formation d'un tissu de type cicatriciel. L'utilisation des traitements médica-

menteux adjouvants à la revascularisation de l'artère responsable de l'infarctus réalisée en urgence permet de limiter la dégradation de la fonction des tissus cardiaques. Ils préviennent aussi la survenue d'une insuffisance cardiaque au décours de l'infarctus, mais n'agissent pas directement sur la récupération de la zone nécrosée.

Les cellules de la moelle osseuse administrées par voie intraveineuse systémique n'ont pas montré leur efficacité, car seule une petite fraction d'entre elles va se localiser dans la zone d'intérêt [3]. L'administration par voie intracoronaire de cellules souches – issues de la moelle osseuse et activées *via* des facteurs bioactifs suite à un phénomène d'ischémie – s'est développée, ce qui permet une diffusion plus précise mais aussi plus large aux tissus du voisinage de la zone infarctée. Ce mode d'administration peut être facilement pratiqué chez l'homme au cours d'un acte de cardiologie interventionnelle. Depuis Strauer *et al.* [4], les cellules mononucléées dérivées de la moelle osseuse sont en cours d'étude pour traiter l'infarctus aigu. Récemment, quelques essais, randomisés ou non, ont d'abord prouvé la faisabilité et la tolérance de l'adminis-

tration de ce type de cellules par voie intracoronaire au décours de la réouverture de l'artère responsable. Ils ont enfin montré des résultats encourageants sur l'amélioration de la fraction d'éjection (FE) [5, 6] et de la viabilité myocardique [7]. Les dernières méta-analyses restent cependant controversées sur les variations de FE et sur les volumes ventriculaires gauches après infarctus [8]. Globalement, les résultats encourageants, démontrés depuis un peu plus d'une dizaine d'années maintenant, ont permis d'envisager la réalisation d'une étude de phase III européenne avec les cellules mononucléées (étude BAM1). Cette étude répondra à la question du bénéfice apporté par ces stratégies avec ces cellules non sélectionnées, en complément du traitement médical et interventionnel optimal.

De manière plus sélective, les cellules progénitrices endothéliales ou cellules CD34+ (une sous-population de cellules de la moelle osseuse) sont probablement parmi les mieux évaluées [9]. La littérature est riche d'enseignement avec ce type de cellules, notamment sur le plan fondamental. De ce fait, des essais cliniques ont été réalisés dans l'angor réfractaire dans un premier temps [10], lequel n'est pas si fréquent compte tenu de l'amélioration des techniques interventionnelles coronaires. Avec un potentiel angiogénique et myogénique, ce type cellulaire est en cours d'évaluation en post-infarctus récent dans l'étude multicentrique EXCELLENT (CellProthera, Mulhouse France). L'objectif est d'améliorer la réparation cardiaque, en sus du traitement conventionnel, grâce à l'administration intramyocardique de ces cellules CD34+ vers la 3^e semaine, après un infarctus du myocarde sévère ayant occasionné une séquelle importante (moins de 45 % de FE) (fig. 2).

Dans ce domaine du post-infarctus avec dysfonction ventriculaire gauche, des études récentes n'ont pas montré de bénéfice significatif avec la ciclosporine

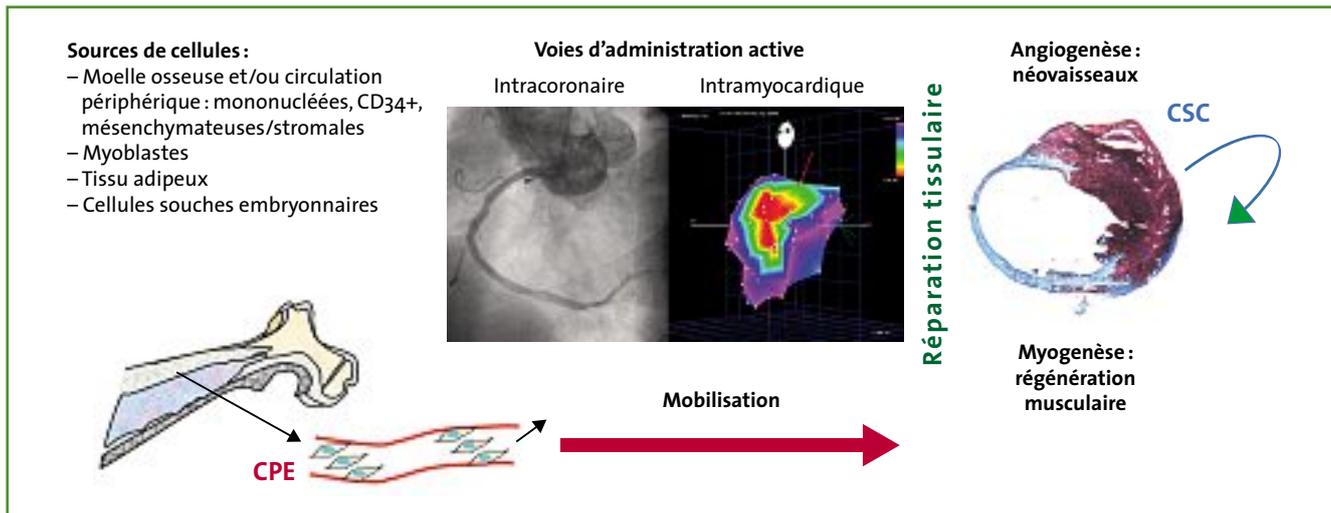


FIG. 2 : Concept de thérapie cellulaire cardiaque. Différents types cellulaires peuvent être administrés ou mobilisés pour réparer le myocarde après infarctus par des mécanismes angiogéniques ou myogéniques. Illustrations de la mobilisation des cellules progénitrices endothéliales (CPE) de la moelle osseuse vers les zones d'infarctus (en bleu sur la coupe anatomopathologique d'un ventricule gauche de souris). Illustrations des voies d'administration intracoronaire et intramyocardique endocardique pour la réparation tissulaire du cœur. CSC: cellules souches cardiaques.

(étude CIRCUS), des alginates administrés par voie intracoronaire (étude PRESERVATION), ce qui renforce l'intérêt de la thérapie cellulaire dans cette indication pour limiter le remodelage ventriculaire gauche. Les attentes sont donc importantes, et justifient les investissements et les investigations cliniques en cours.

Cardiopathie ischémique chronique avec dysfonction ventriculaire

Les cardiopathies ischémiques avec dysfonction ventriculaire gauche sont un défi majeur des années à venir en raison de leur incidence croissante. Cette augmentation de l'incidence est due à la fois à l'amélioration du pronostic vital après un infarctus du myocarde et au vieillissement de la population. Il s'ensuit un risque accru d'évolution vers l'insuffisance cardiaque par altération de la fonction contractile ventriculaire gauche, proportionnelle à l'importance de la perte de tissu cardiaque. La survenue d'une insuffisance cardiaque est reconnue comme étant un facteur de mauvais

pronostic, associé à une morbi-mortalité accrue. Il s'agit d'un problème de santé publique majeur avec des conséquences médico-économiques, puisque les dépenses croissent avec le vieillissement de la population. L'infarctus du myocarde provoque la perte brutale ou progressive de cardiomyocytes remplacés par du tissu fibrotique et akinétique formant une cicatrice permanente. Les changements structuraux associés à la guérison de l'infarctus impliquent différentes populations cellulaires, dont les fibroblastes cardiaques. Parmi les différents types de cellules disponibles pour la thérapie cellulaire, les cellules souches mésenchymateuses (CSM) issues de la moelle osseuse semblent être particulièrement intéressantes du fait de leurs nombreuses possibilités d'action. Ce type cellulaire associe un potentiel de régénération avec une capacité de différenciation en plusieurs types cellulaires et des capacités de sécrétion de facteurs bioactifs (facteurs de croissance, cytokines...) à l'origine des mécanismes paracrines. Enfin, ces cellules ont également un privilège immun et des mécanismes d'immunosuppression autorisant la réalisation d'allogreffes à partir de cellules

issues de sujets sains. Une des particularités des CSM est qu'elles n'expriment pas, ou peu, les CMH (complexes majeurs d'histocompatibilité) de classe II. Parmi les programmes de recherche encourageants les plus récents avec des administrations intramyocardiques percutanées de cellules mésenchymateuses autologues de la moelle osseuse (**fig. 3**), retenons 3 programmes, l'un sur le continent américain – l'étude TAC-HFT [11] – et 2 programmes européens – MSC-HF [12] et MESAMI – visant à développer des médicaments de thérapie innovante (MTI). Le programme MESAMI entre dans sa phase II grâce à un soutien financier institutionnel (PHRC National) et a récemment obtenu les autorisations de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Cette étude multicentrique, randomisée, menée au sein de plusieurs hôpitaux universitaires français, s'appuie sur l'expertise de production cellulaire de ce futur médicament de thérapie innovante au sein de l'Établissement français du sang (EFS). Les enjeux et les attentes sont importants, car cela pourrait aboutir à la mise à disposition, pour cette population de plus en plus nombreuse, d'un

REVUES GÉNÉRALES

Recherche

POINTS FORTS

- ➔ Malgré des avancées thérapeutiques médicamenteuses, interventionnelles et chirurgicales remarquables au cours des dernières décennies, les pathologies cardiovasculaires restent la première cause de mortalité dans les pays occidentaux.
- ➔ Les dernières décennies ont été marquées par des avancées dans le domaine de la transplantation d'organes, de tissus et maintenant de cellules.
- ➔ Nous entrons dans une ère thérapeutique nouvelle, basée sur les technologies moléculaires, cellulaires ou géniques.
- ➔ Les premières études cliniques de thérapie cellulaire cardiaque ont montré une certaine sécurité à l'utilisation de ces nouveaux "médicaments de thérapie innovante" en cardiologie.
- ➔ La sous-population de cellules souches adultes CD34 + est en cours d'évaluation dans le post-infarctus, car les résultats avec les cellules mononucléées de la moelle osseuse restent encore controversés.
- ➔ Dans les cardiopathies ischémiques chroniques, les cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse sont prometteuses.
- ➔ Le bénéfice de la thérapie cellulaire est encore en cours de démonstration sur la base de premiers travaux très encourageants.

avec l'application d'un *patch* dans le péricarde au cours d'une intervention chirurgicale de pontage coronaire. Les cellules souches embryonnaires sont délicates à obtenir dans une perspective clinique de routine compte tenu des problèmes qu'elles soulèvent, que ce soit sur le plan éthique ou sur les risques de transformation si l'on ne maîtrise pas bien leur capacité de prolifération. C'est la même chose avec les cellules pluripotentes induites (iPS), fabriquées grâce à des procédés complexes de thérapie génique à partir de cellules adultes comme les fibroblastes de la peau. Ce sont des cellules embryonnaires "like", qui ont cependant l'avantage de pouvoir être réorientées vers un phénotype de cardiomyocytes, mais là encore avec des procédés assez complexes, à tel point que ce type cellulaire ne peut pas être utilisable à ce stade pour la recherche clinique. Finalement, avec ces nouveaux dispositifs – *patches* et iPS –, les chercheurs et cliniciens espèrent beaucoup des avancées technologiques du futur.

Limites

De nombreux autres points ne sont pas encore résolus. Parmi les plus importants figurent la survie cellulaire après implantation, l'intégration de ces cellules dans le myocarde natif, la différenciation et les effets fonctionnels et paracrines des cellules. Les cellules souches adultes semblent prometteuses, mais il faut reconnaître que leur possibilité de différenciation, notamment en cardiomyocytes, reste controversée, ce qui en fait surtout un type cellulaire à l'origine de la sécrétion de facteurs paracrines avec des effets sur les cellules résidentes. Les différents types cellulaires sont doués de capacités hétérogènes et doivent donc être comparés, car leurs modes d'action ne sont pas similaires.

Même si, depuis quelques années maintenant, il a été montré qu'il existait une répllication des cardiomyocytes au

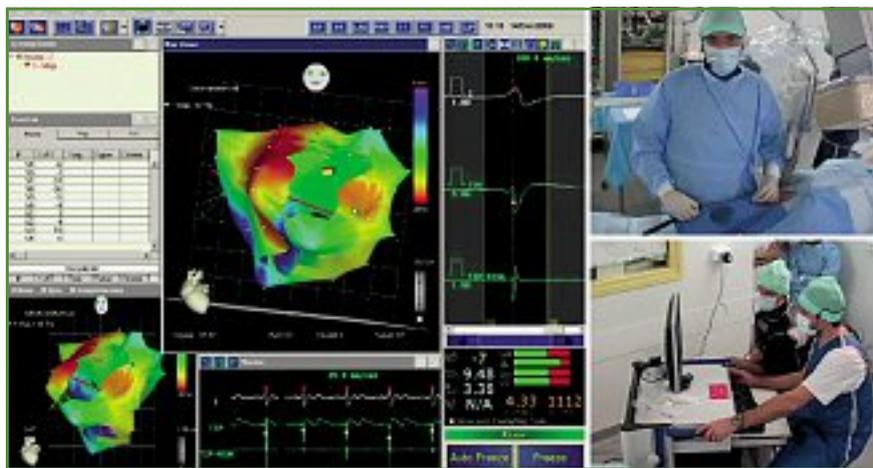


FIG. 3 : Reconstitution du ventricule gauche sous la forme d'une cartographie (panel A) avec un cathéter introduit, après un abord artériel fémoral (panel B), dans le ventricule gauche grâce au système NOGA XP (panel C) guidant l'administration intramyocardique percutanée de CSM dans le cadre de l'étude MESAMI.

nouveau traitement issu de la recherche académique française.

Enfin, il semblerait que les cellules souches embryonnaires puissent être per-

tinentes à utiliser dans la transplantation. Il existe malgré tout encore des obstacles à franchir pour une application raisonnable de ce type de cellule chez l'homme, même si un premier essai a commencé

cours de la vie chez l'homme, et même si elle reste limitée à moins de 50 % de ceux-ci [13], une voie de recherche qui consisterait à stimuler ou moduler une répllication *in situ* guidée par la thérapie cellulaire ou des approches pharmacologiques est séduisante. Les investigations dans ce sens devraient néanmoins nécessiter quelques années de travail pour nos chercheurs

Conclusion

Bien que la complexité des mécanismes mis en jeu ne soit pas encore totalement élucidée, la thérapie cellulaire cardiaque est en pleine expansion et les attentes sont nombreuses. Cette perspective thérapeutique récente permet d'entrevoir de nouveaux espoirs dans le traitement du post-infarctus, de la dysfonction ventriculaire gauche et de l'insuffisance cardiaque. Le bénéfice, même modeste, en complément des traitements conventionnels déjà validés, pourrait ainsi améliorer la survie et la qualité de vie de nos patients. L'efficacité de la greffe de cellules – quels que soient le type cellulaire utilisé ou les associations thérapeutiques cellules/cellules ou cellules/gènes, cellules/biomatériaux – demande cependant à être confirmée

par des études cliniques à plus grande échelle. C'est, en effet, à cette seule condition que l'on pourra savoir, dans les années à venir, si les espoirs suscités par la transplantation cellulaire sont fondés et dans quelle mesure cette voie réparatrice aura un impact réel dans la pratique quotidienne.

Bibliographie

1. BONNEFOY E, STEG PG, BOUTITTE F *et al.* Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J*, 2009;30:1598-1606.
2. DIMMELER S, ZEIHNER AM. Wanted! The best cell for cardiac regeneration. *J Am Coll Cardiol*, 2004;44:464-466.
3. DOMINICI M, HOFMANN TJ, HORWITZ EM. Bone marrow mesenchymal cells: biological properties and clinical applications. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2001;15:28-37.
4. STRAUER BE, BREHM M, ZEUS T *et al.* Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation*, 2002;106:1913-1918.
5. JANSSENS S, DUBOIS C, BOGAERT J *et al.* Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2006;367:113-121.
6. SCHÄCHINGER V, ERBS S, ELSÄSSER A *et al.* Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2006;355:1210-1221.
7. RONCALLI J, MOUQUET F, PIOT C *et al.* Intracoronary autologous mononucleated bone marrow cell infusion for acute myocardial infarction: results of the randomized multicenter BONAMI trial. *Eur Heart J*, 2011;32:1748-1757.
8. DELEWI R, HIRSCH A, TIJSEN JG *et al.* Impact of intracoronary bone marrow cell therapy on left ventricular function in the setting of ST-segment elevation myocardial infarction: a collaborative meta-analysis. *Eur Heart J*, 2014;35:989-998.
9. RONCALLI JG, TONGERS J, RENAULT MA *et al.* Endothelial progenitor cells in regenerative medicine and cancer: a decade of research. *Trends Biotechnol*, 2008;26:276-283.
10. LOSORDO DW, HENRY TD, DAVIDSON C *et al.* ACT34-CMI Investigators. Intramyocardial, autologous CD34+ cell therapy for refractory angina. *Circ Res*, 2011; 109: 428-436
11. HELDMAN AW, DIFEDE DL, FISHMAN JE *et al.* Transendocardial mesenchymal stem cells and mononuclear bone marrow cells for ischemic cardiomyopathy: the TAC-HFT randomized trial. *JAMA*, 2014;311:62-73.
12. MATHASEN AB, QAYYUM AA, JØRGENSEN E *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment in patients with severe ischaemic heart failure: a randomized placebo-controlled trial (MSC-HF trial). *Eur Heart J*, 2015;36:1744-1753.
13. BERGMANN O, BHARDWAJ RD, BERNARD S *et al.* Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science*, 2009;324:98-102.

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

www.realites-cardiologiques.com



+ riche + interactif
+ proche de vous

2^e ÉDITION

cœur & cancer

24 & 25 NOVEMBRE 2016

Auditorium Marceau
12 avenue Marceau 75008 Paris

DIRECTION SCIENTIFIQUE

Alain Cohen Solal
Alain Toledano

PROGRAMME & INSCRIPTION EN LIGNE SUR
www.os-p.fr

OSP
Oncologie Saint-Paul

19 rue Saint-Denis 92100 Boulogne-Billancourt

stephanie.magnan@os-p.fr/
+33 (0)1 41 10 06 54

florian.aim@os-p.fr/
+33 (0)1 41 10 06 51

Actualités en cardiologie du sport

RÉSUMÉ: L'actualité en cardiologie du sport concerne les risques cardiovasculaires potentiels d'une pratique sportive intense et leur prévention. À court terme, les accidents cardiaques sont les révélateurs d'une pathologie méconnue. Pour améliorer l'efficacité de la visite de non-contre-indication au sport en compétition, des études ont, d'une part, affiné les critères électrocardiographiques qui imposent un bilan cardiovasculaire et, d'autre part, proposé des protocoles d'exploration, notamment lors de la découverte des ondes T négatives chez un sportif.

À long terme, un potentiel effet délétère du sport intense sur un système cardiovasculaire originellement sain est suggéré. Si l'observation plus fréquente d'arythmies atriales chez les "vétérans de l'extrême" est avérée, les autres risques rapportés méritent confirmation. Enfin, il se confirme qu'une pratique sportive intense peut aggraver le pronostic de pathologies myocardiques sous-jacentes parfois méconnues.



→ F. CARRÉ

Hôpital Pontchaillou,
Université Rennes, Inserm U 1099,
RENNES.

La place de la cardiologie du sport ne cesse de croître, comme en témoignent le nombre et le succès des publications scientifiques la concernant. Parmi les nouveautés et mises au point récentes, les limites entre cœur d'athlète et cœur pathologique, le risque potentiel d'une pratique sportive intense et la détection des pathologies cardiovasculaires à risque pour le sportif, ont occupé le devant de la scène. Cette courte revue se propose de vous signaler les avancées principales dans ces domaines.

Le cœur d'athlète, adaptation chronique aux contraintes répétées de l'entraînement intense

Les différents systèmes – respiratoire, cardiovasculaire, endocrinien, ostéo-articulaire et neurologique – de l'organisme doivent répondre aux fortes contraintes imposées par l'exercice musculaire aigu intense [1]. Les contraintes cellulaires principales que sont le stress oxydatif, l'inflammation et l'acidose, sont associées aux contraintes

systemiques hémodynamiques, volumétriques et barométriques, mécaniques et neuro-hormonales. Les adaptations électriques et échographiques, tant morphologiques que fonctionnelles, induites par un entraînement physique intense et prolongé, surtout en endurance, sont regroupées sous le terme de "cœur d'athlète" [1]. Ce syndrome du cœur d'athlète présente une grande variabilité interindividuelle, qui dépend du sexe, des caractéristiques de l'entraînement suivi, de la morphologie et de l'origine ethnique. En bref, les modifications les plus marquées concernent les athlètes endurants masculins, avec des spécificités ECG et/ou morphologiques souvent plus marquées chez les athlètes afro-caribéens [2]. Les effets néfastes surajoutés d'un dopage éventuel ne doivent malheureusement pas être occultés.

Sur le plan échographique, l'hypertrophie pariétale du ventricule gauche doit rester modeste et être associée à une dilatation cavitaire [2]. Le ventricule gauche a été le plus étudié, mais les études récentes confirment une dilatation marquée du ventricule droit, qui peut poser des problèmes diagnos-

REVUES GÉNÉRALES

Cœur et sport

tiques avec la maladie arythmogène du ventricule droit [3], et des oreillettes (en particulier la gauche), en diamètre et en volume indexés par la surface corporelle [4]. Ces dilatations sont toujours harmonieuses avec un rapport cavités gauche/droite et ventricule/oreillette conservé et l'absence d'altérations fonctionnelles [2-4].

Trop de sport peut-il être délétère pour le cœur ?

Les preuves des bénéfices de l'activité physique modérée et régulière sont indiscutables et ses mécanismes explicatifs sont bien répertoriés [5]. Chez l'adulte, avant 65 ans, l'OMS recommande la pratique de 5 × 30 min/sem d'activité modérée (essoufflement modéré non désagréable), ou 3 × 20 min/sem d'activité intense (essoufflement marqué) ou un *mix* des deux activités. L'association d'un renforcement musculaire, 1 ou 2 fois par semaine, et de coupures brèves (2-3 min) lors des positions assises prolongées (2-3 h) est aussi recommandée. La pratique régulière du jogging a ainsi montré ses bénéfices en termes de mortalité et de longévité [6]. Ces mêmes auteurs ont récemment décrit une courbe en U entre intensité/durée du jogging et mortalité. La pratique idéale devrait, selon eux, se limiter à 2 ou 3 séances de jogging lent hebdomadaires (total 60-160 min) [6, 7]. Curieusement, dans une étude antérieure, ils concluaient pourtant sur le bénéfice sanitaire plus marqué d'une pratique intense du vélo que modérée [8] ! À notre avis, les conclusions très (trop ?) affirmatives tirées de ces études méritent d'être confirmées par d'autres travaux méthodologiquement moins critiquables (questionnaire déclaratif, pas d'information sur les niveaux individuels de capacité physique ni de sédentarité, mélange de femmes et d'hommes, très faible nombre d'accidents cardiaques rapportés sans étiologie prouvée) avant d'affoler la population sur le

risque potentiel d'une pratique sportive trop intense. Il faut rappeler qu'aucune étude n'a montré une augmentation de l'incidence des morts subites dans les pelotons et que toutes les études montrent une augmentation (4 ans en moyenne) de la longévité des sportifs, surtout endurants de longue date [9].

Cette activité physique conseillée pour "rester en bonne santé" n'a rien à voir avec l'entraînement structuré intense ("no pain, no gain") que s'impose le véritable compétiteur. Un possible retentissement cardiovasculaire néfaste d'une pratique sportive compétitive intense a été évoqué. Ainsi, le talon d'Achille de certains athlètes pourrait être leur système cardiovasculaire. Rappelons cependant que les accidents cardiovasculaires, et en particulier les morts subites lors de la pratique sportive (entre 1/40 000 et 1/80 000 selon l'âge), sont très rares [10].

À court terme, les modifications échographiques fonctionnelles et les perturbations de marqueurs biologiques présentés comme spécifiques des patho-

logies cardiaques aiguës (troponines T et I, BNP [fig. 1]), rapportées chez près de 50 % des participants à des épreuves sportives de longue durée, ont confirmé que le cœur était un muscle fatigable. Ces perturbations très transitoires, avec restitution *ad integrum* en quelques heures, sont isolées, sans signes cliniques, et/ou ECG ni altération structurelle (IRM, échocardiographie, scintigraphie) concomitants [11]. Les modifications biologiques seraient les marqueurs d'un remodelage myocardique et/ou de lésions myocardiques *a minima* de réparation rapide, et témoigneraient d'une adaptation à l'entraînement [12]. Cette hypothèse doit cependant être confirmée par des études complémentaires.

À long terme, les contraintes de l'entraînement intense en endurance (fig. 2) pourraient, chez les "vétérans de l'extrême", favoriser la survenue d'anomalies cardiaques – aggravation de plaques athéromateuses coronaires et/ou développement de foyers fibrotiques potentiellement arythmogènes – regroupées sous le nom de cardiopathie de Philippides, du nom du légendaire

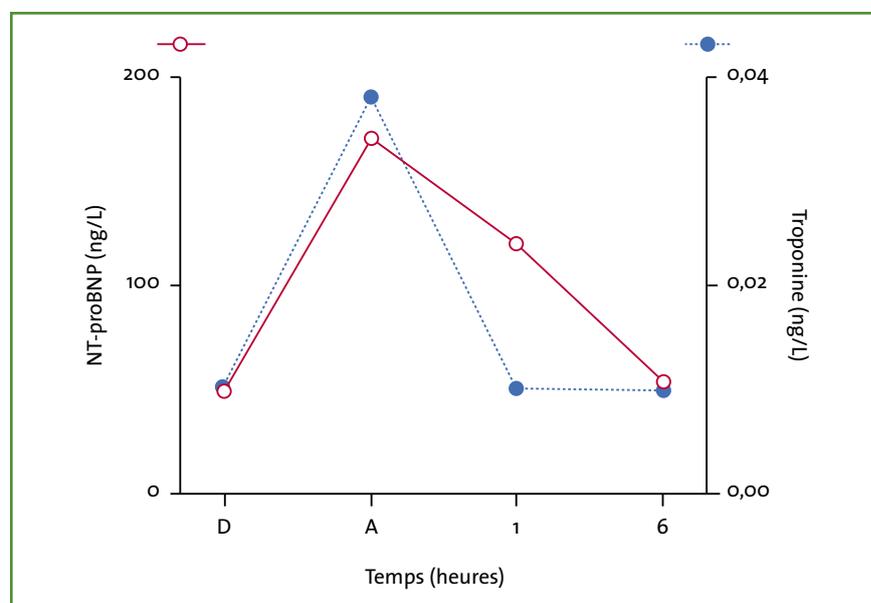


Fig. 1 : Évolution plasmatique de la troponine et du NT-proBNP observée après un exercice de longue durée chez des sportifs sains.

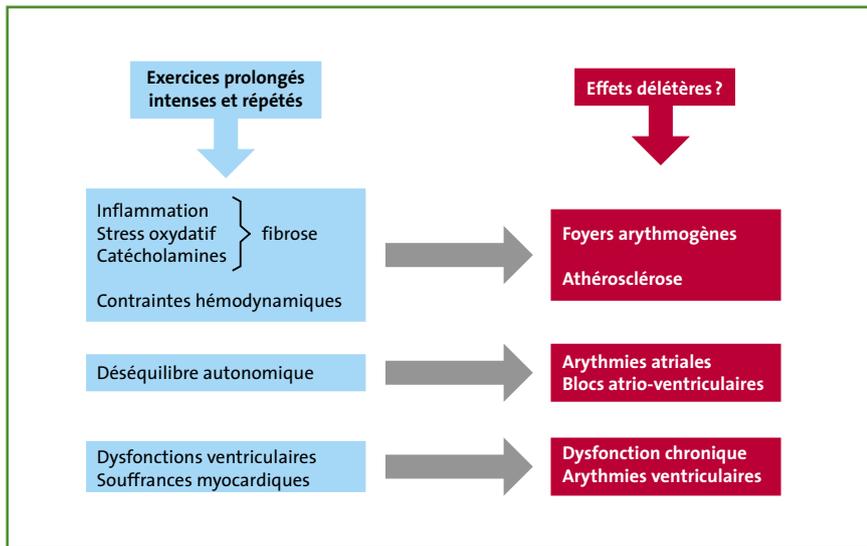


FIG. 2 : Schéma explicatif de la physiopathologie des effets potentiellement délétères à long terme de l'entraînement hyperendurant.

messenger athénien de la bataille de Marathon (530-490 av. J.-C.) [12]. Le risque de développer des foyers d'arythmie avec un entraînement poussé a été montré sur des modèles expérimentaux et est confirmé par le risque accru ($\times 4-5$ par rapport à la population générale) de développer une fibrillation atriale chez le vétéran masculin endurant [12]. L'induction sur un cœur sain de foyers arythmogènes ventriculaires, en particulier au niveau du ventricule droit, par la seule pratique sportive d'hyperendurance a aussi été proposée [13]. Après un effort intense et prolongé, les altérations fonctionnelles et morphologiques du ventricule droit sont plus marquées qu'à gauche, avec une dilatation qui persiste quelques heures [13]. Le ventricule droit a longtemps été "l'oublié" de la cardiologie du sport. Pourtant, vu ses spécificités (origine embryologique différente, paroi peu musclée, fonction limitée à l'éjection du sang dans une circulation à basse pression et faible résistance), le ventricule droit est moins armé que le gauche pour répondre aux contraintes d'un effort intense et prolongé. Par exemple, la contrainte barométrique (pression $\times 3$) de la circulation pulmonaire est proportionnellement plus

importante que celle de la circulation systémique (pression $\times 2$) [14].

Jusqu'ici, à notre connaissance, il n'a pas encore été décrit de dysfonction ventriculaire chronique sur cœur parfaitement sain formellement et uniquement imputable à la seule pratique d'une activité sportive intense. En revanche, des données permettent de se poser la question de la nocivité potentielle de cette pratique sur des anomalies myocardiques. C'est le cas des sujets porteurs de mutations génétiques impliquées dans les atteintes cardiaques des laminopathies et la dysplasie arythmogène du ventricule droit [15]. Le risque potentiel de la poursuite du sport intense sur des cicatrices fibreuses observées à l'IRM a aussi été évoqué sur une population restreinte de sportifs de haut niveau [16]. Ces dernières données, qui sont encore préliminaires, demandent confirmation.

Détection des sujets à risque d'accidents cardiovasculaires liés au sport

Nous avons vu que certains sujets pouvaient mal tolérer une pratique sportive

intense pendant de longues années. Il n'y a pas, actuellement, de protocole de détection proposé pour ces rares sportifs qui sont peut-être prédisposés. La prévention des accidents cardiovasculaires lors de la pratique sportive intense reste d'actualité. En France, la visite de non-contre-indication (VNCI) pour le sport en compétition, même si son calendrier est actuellement en discussion, reste légalement obligatoire. Réalisée par les médecins généralistes, son but est de détecter efficacement les sujets porteurs de pathologies imposant des restrictions pour la pratique sportive. Sur le plan cardiovasculaire, il s'agit des pathologies, très souvent silencieuses, qui peuvent être aggravées ou compliquées d'arythmies par le sport intense. C'est dans ce cadre, et en accord avec la Société Européenne de Cardiologie, que la Société Française de Cardiologie a recommandé, pour les compétiteurs âgés de 12 à 35 ans, la réalisation d'un interrogatoire, d'un examen physique et d'un ECG de repos.

La place de l'ECG de repos reste cependant débattue. Plusieurs classifications de l'ECG, basées sur des données scientifiquement établies, ont été proposées par les cardiologues du sport afin de pallier le nombre élevé de faux positifs, principale limite reprochée à l'examen. La dernière classification proposée (fig. 3), tout en conservant son niveau de sensibilité (100 %), a significativement amélioré la spécificité (84 %) de l'ECG, avec un nombre de faux positifs compris entre 3 et 5 % [17, 18]. Malgré tout, l'interprétation de l'ECG peut rester, chez certains athlètes, difficile, et l'affirmation d'une pathologie cardiovasculaire à risque sur un ECG n'est pas synonyme de survenue de mort subite sur un terrain de sport, le risque individuel dans ce cadre étant très variable. L'arrêt de la pratique sportive, imposé souvent par le principe de précaution, peut être très mal vécu par le pratiquant. La problématique de l'observation d'ondes T négatives dans un "territoire" électrique illustre bien cette

REVUES GÉNÉRALES

Cœur et sport

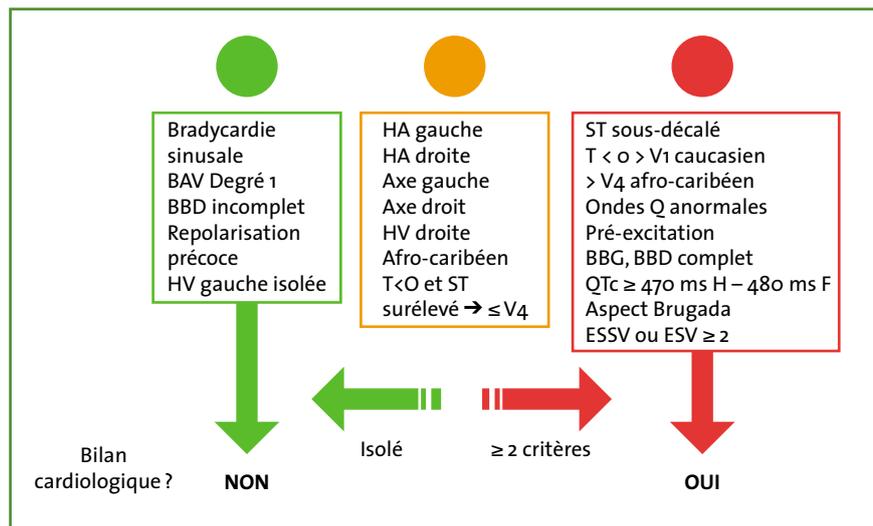


Fig. 3 : Attitude devant des particularités ECG chez un athlète. BBD/BBG : bloc de branche droit/gauche; QT : durée intervalle QT; ESSV/ESV : extrasystoles supraventriculaires/ventriculaires; HA : hypertrophie atriale; BAV : bloc atrio-ventriculaire; HV : hypertrophie ventriculaire; ST : segment ST; H : hommes; F : femmes.

difficulté (fig. 4). En dehors des ondes T négatives précédées d'un sus-décalage en dôme du segment ST de V1 à V4 qui peuvent être observées chez jusqu'à 25 % des athlètes, hommes et femmes, d'origine afro-caribéenne, le sport ne négative pas les ondes T. Les résultats d'une étude récente ont montré l'apport majeur de l'IRM cardiaque dans le bilan des ondes T négatives chez l'athlète. L'IRM est recommandée en deuxième intention en cas d'échocardiogramme normal. En effet, sur 155 sportifs explorés, 61 cardiopathies ont été détectées par l'imagerie, 37 par l'échographie et 24 supplémentaires par l'IRM. L'épreuve d'effort (n = 1), le Holter (n = 2) et le suivi régulier (n = 5) ont aussi aidé au diagnostic. Notons cependant que, dans 55 % des cas, aucun diagnostic n'a pu être affirmé avec les examens utilisés [19].

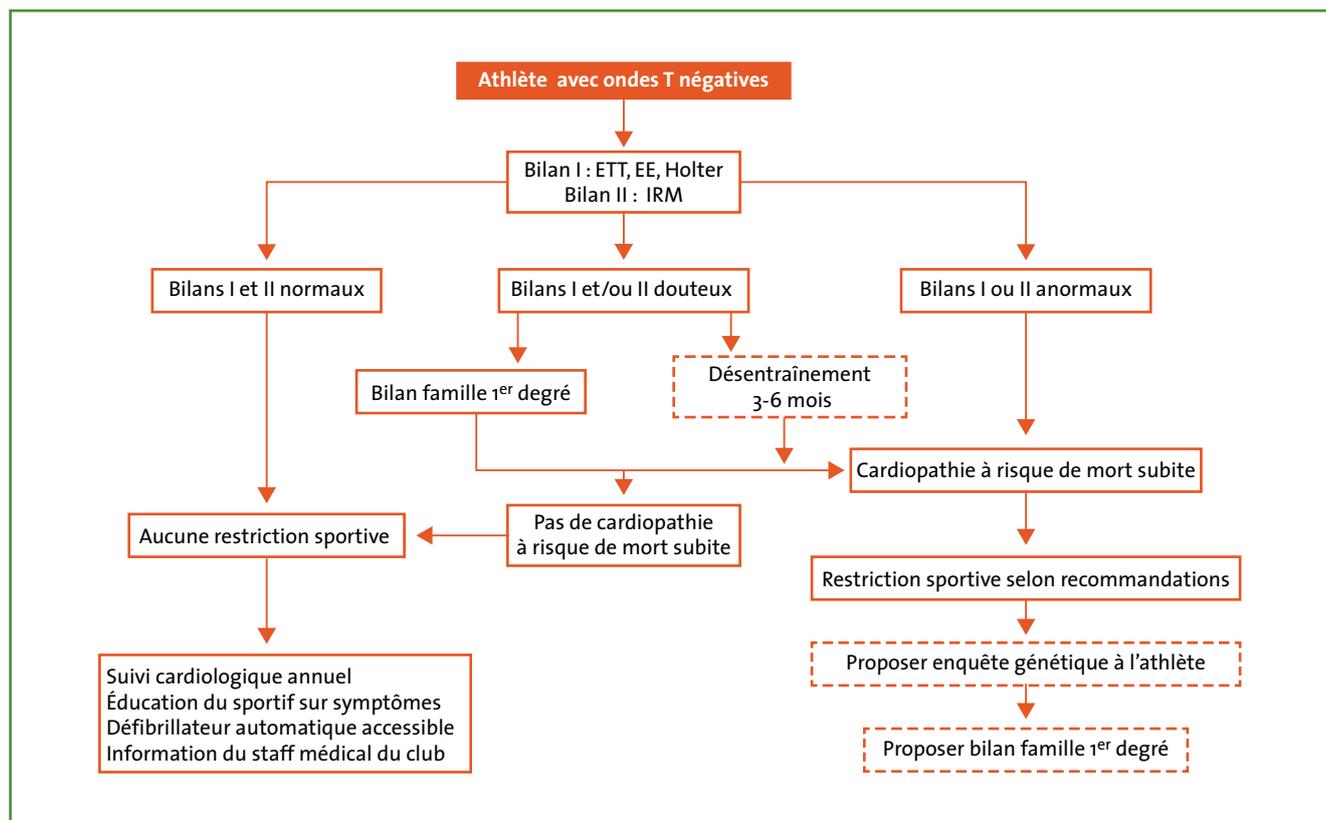


Fig. 4 : Algorithme résumant l'attitude proposée en cas de découverte d'ondes T négatives chez un sujet désireux de pratiquer un sport en compétition. Les ondes T négatives précédées d'un ST sus-décalé de V1-V4, observées chez un athlète afro-caribéen asymptomatique qui ne réclame pas de bilan cardiologique, sont exclues. Bilan I = première intention. Bilan II = deuxième intention.

Conclusion

Les risques cardiovasculaires – à court comme à long terme – de la pratique sportive intense ont fait l'actualité de la cardiologie du sport. Les nombreuses études publiées dans des revues de bon niveau pour répondre, étape par étape, à ces questions confirment la vitalité de cette discipline.

Bibliographie

1. OPONDO MA, SARMA S, LEVINE BD. The cardiovascular physiology of sports and exercise. *Clin Sports Med*, 2015;34:391-404.
2. UTOMI V, OXBOROUGH D, WHYTE GP *et al.* Systematic review and meta-analysis of training mode, imaging modality and body size influences on the morphology and function of the male athlete's heart. *Heart*, 2013;99:1727-1733.
3. D'ANDREA A, LA GERCHE A, GOLIA E *et al.* Right heart structural and functional remodeling in athletes. *Echocardiography*, 2015;32 Suppl 1:S11-22.
4. ISKANDAR A, MUJTABA MT, THOMPSON PD. Left atrium size in elite athletes. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015;8:753-762.
5. FIUZA-LUCES C, GARATACHEA N, BERGER NA *et al.* Exercise is the real polypill. *Physiology* (Bethesda), 2013;28:330-358.
6. SCHNOHR P, MAROTT JL, LANGE P *et al.* Longevity in male and female Joggers: The Copenhagen City Heart Study. *Am J Epidemiol*, 2013;177:683-689.
7. 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.
8. SCHNOHR P, MAROTT JL, JENSEN JS *et al.* Intensity versus duration of cycling, impact on all-cause and coronary heart disease mortality: the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Prev Cardiol*, 2012;19:73-80.
9. GARATACHEA N, SANTOS-LOZANO A, SANCHIS-GOMAR F *et al.* Elite athletes live longer

POINTS FORTS

- ➔ L'activité physique et sportive modérée et régulière est bénéfique pour la santé et doit toujours être recommandée.
- ➔ Les preuves d'un effet délétère du sport intense sur cœur sain restent d'un faible niveau scientifique du fait d'une méthodologie critiquable. Sans les ignorer, il ne paraît pas justifié actuellement d'effrayer une population, par ailleurs trop sédentaire, avec des messages abusivement inquiétants.
- ➔ Les nouveaux critères d'interprétation de l'ECG du sportif permettent de diminuer significativement les faux positifs de cet examen.

- than the general population: a meta-analysis. *Mayo Clinic Proc*, 2014;89:1195-1200.
10. HARMON KG, DREZNER JA, WILSON MG *et al.* Incidence of sudden cardiac death in athletes: a state-of-the-art review. *Br J Sports Med*, 2014;48:1185-1192.
 11. SHAVE R, OXBOROUGH D. Exercise-induced cardiac injury: evidence from novel imaging techniques and highly sensitive cardiac troponin assays. *Prog Cardiovasc Dis*, 2012;54:407-415.
 12. SHARMA S, MERGHANI A, MONT L. Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. *Eur Heart J*, 2015;36:1445-1453.
 13. LA GERCHE A, CLAESSEN G, DYMARKOWSKI S *et al.* Exercise induced right ventricular dysfunction is associated with ventricular arrhythmias in endurance athletes. *Eur Heart J*, 2015;36:1998-2010.
 14. LA GERCHE A, ROBERTS T, CLAESSEN G. The response of the pulmonary circulation and right ventricle to exercise: exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodeling in endurance athletes (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ*, 2014;4:407-416.
 15. SAWANT AC, TE RIELE AS, TICHNELL C *et al.* Safety of American Heart Association-recommended minimum exercise for desmosomal mutation carriers. *Heart Rhythm*, 2015 Aug 29. pii: S1547-5271(15)01125-X. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.08.035. [Epub ahead of print]
 16. SCHNELL F, CLAESSEN G, LA GERCHE A *et al.* Subepicardial delayed gadolinium enhancement in asymptomatic athletes: let sleeping dogs lie? *Br J Sports Med*, 2015 Jul 29. doi: 10.1136/bjsports-2014-094546.
 17. SHEIKH N, PAPADAKIS M, GHANI S *et al.* Comparison of electrocardiographic criteria for the detection of cardiac abnormalities in elite black and white athletes. *Circulation*, 2014;129:1637-1649.
 18. RIDING NR, SHEIKH N, ADAMUZ C *et al.* Comparison of three current sets of electrocardiographic interpretation criteria for use in screening athletes. *Heart*, 2015;101:384-390.
 19. SCHNELL F, NATHAN RIDING N, O'HANLON R *et al.* Recognition and significance of pathological T-wave inversions in athletes. *Circulation*, 2015;131:165-173.
- L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.



NOUVEAU

Entresto™ sacubitril/valsartan

24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg, 97 mg/103 mg
comprimés pelliculés

Entresto™ est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.*

Entresto™ est non remboursable et non agréé aux collectivités à la date de janvier 2016 (demande d'admission à l'étude). Prise en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'ATU de cohorte accordée du 21/04/2015 au 03/01/2016.

D15124 - 16/01/65122144/PW/012 - Janvier 2016

Les mentions légales sont disponibles sur le site internet de l'EMA : <http://www.ema.europa.eu>

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

* Résumé des Caractéristiques du Produit Entresto™

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS