

LE DOSSIER :

SAOS :

ce que le cardiologue doit savoir



Qu'est-ce qu'un pannus et comment le détecter en échographie ?

Épidémiologie actuelle des hypertensions pulmonaires

Quand proposer une seconde ablation de la fibrillation atriale ?

**Optimiser la prise en charge des syndromes coronariens aigus
par la réadaptation cardiaque**



ASPIRINE[®] PROTECT 100 mg

Acide acétylsalicylique

1^{ère} Aspirine à 100 mg en comprimé gastro-résistant*

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

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

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



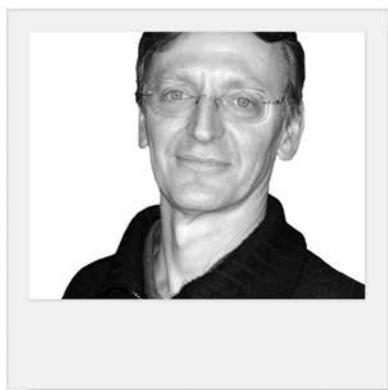
* Commercialisée en France à partir du 19 juin 2014.

Mentions légales disponibles sur la base de données publique des médicaments (www.bayer.fr) et sur le site Bayer HealthCare (www.bayer.fr)

Festina lente

*Hâtez-vous lentement et, sans perdre courage,
Vingt fois sur le métier remettez votre ouvrage.*

~ Boileau



→ F. DIÉVERT
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Lors de la lecture de la publication d'un essai thérapeutique contrôlé, il est parfois difficile de comprendre où peut se situer un éventuel biais qui atténue, voire parfois invalide, les conclusions mises en avant par les auteurs. Cela requiert du temps, une méthode et une certaine expérience reposant sur un esprit critique. Alors, pensez donc, quelles conclusions fiables tirer au sortir d'une présentation dans un grand congrès suite à la visualisation en 12 minutes d'une quinzaine de diapositives présentant les résultats d'un essai thérapeutique contrôlé? Présentation elle-même faite au milieu de trois à quatre autres relatant des études souvent très différentes sur des sujets eux aussi différents. Et c'est ainsi que l'on peut ressortir d'une telle présentation avec des idées fausses, ou plutôt faussées, voire influencées (à dessein?) par les présentateurs.

En ce sens, certains, le plus souvent sans même s'en rendre compte, exploitent les biais cognitifs du spectateur. Un biais cognitif est une erreur de raisonnement qui prédispose notre pensée à adopter un point de vue plutôt qu'un autre. C'est souvent le résultat d'utilisation de raccourcis de la pensée, appelés heuristiques. De tels raccourcis nous permettent de prendre des décisions rapides concernant des problèmes néanmoins complexes en suivant des règles approximatives et instinctives.

La méthode scientifique a été développée, parmi d'autres raisons, pour contrer ces biais et obtenir des connaissances objectives. Le problème est que la présentation d'un travail reposant sur une méthode scientifique ne peut que faire appel à des biais cognitifs. En effet, une présentation est un procédé de communication et, plus elle sera courte, plus elle devra résumer un propos parfois complexe et aura recours à des "raccourcis de pensée": elle reposera donc bien sur l'exploitation des biais cognitifs du présentateur et du spectateur.

Or, en matière de science, et plus encore si celle-ci a pour objet la santé des patients, de nombreux problèmes devraient être examinés avec attention et recul. Mais, au terme d'une présentation courte, nous cédon par facilité à nos heuristiques et finissons souvent par agir en fonction de nos biais. Aussi, lors de commentaires "à chaud" des résultats d'une étude, les implications qui peuvent en être proposées sont parfois non adaptées.

L'historien Fernand Braudel a formalisé le concept de durée dans l'analyse des faits historiques comme suit: "*en surface, une histoire événementielle, qui s'inscrit dans le temps court [...]; à mi-pente, une histoire conjoncturelle, qui suit un rythme plus lent [...]; en profondeur, une histoire, de longue durée, qui met en cause des siècles*". Une présentation scientifique dans un congrès fait indéniablement appel à la notion de temps court, celle de l'événementiel, du commentaire

BILLET DU MOIS

journalistique à chaud. Or, il semble préférable en matière de science et de prise de décision en matière de santé d'avoir recours à un temps un peu plus long, sans pour autant entrer dans la longue durée, inappropriée au problème envisagé. En d'autres termes, dans l'analyse d'une présentation à caractère scientifique, il est souvent utile de se hâter lentement : "*festina lente*".

Notre propos, dans ce billet, est d'illustrer cette approche par trois exemples, requérant trois durées d'analyse différentes. Dans le premier, issu de l'étude REDUCE LAP présentée à l'AHA 2016, l'immédiateté peut primer tant le biais est évident. Dans le deuxième, issu de l'étude DANISH présentée à l'ESC 2016, la réflexion devrait être aussi rapide, mais le type de présentation, en quelques minutes, a pu faire passer une donnée non valide pour un acquis de la science. Enfin, le dernier exemple, issu de l'étude SPRINT présentée à l'AHA 2015, est typiquement, malgré l'ampleur des effets d'annonce accompagnant cette étude, un cas où

une réflexion longue et une analyse détaillée des données sont nécessaires.

L'étude REDUCE LAP : créer une communication interauriculaire est-il bénéfique dans l'insuffisance cardiaque ?

Petite étude, certes, 64 patients inclus (mais le piège n'est pas là), l'étude REDUCE LAP évaluait à 1 an le devenir de patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP) et ayant eu un dispositif implantable permettant de créer et de laisser ouverte une communication interauriculaire.

En sortant de la présentation des résultats de l'étude, on pouvait croire – et certains ont été jusqu'à l'affirmer – que ce dispositif améliorait le pronostic de l'ICFEP. Toutes les données présentées allaient dans le bon sens et le mode de présentation pouvait induire un tel raccourci de pensée. La **figure 1** représente la 14^e diapositive parmi

les 16 présentées dont 7 ont été consacrées au titre, aux conflits d'intérêts et au contexte de l'étude (épidémiologie, nature du dispositif implantable utilisé...), 8 à la méthode et aux résultats et 1 à la conclusion.

Nulle surprise, donc, à recevoir une revue en ligne le jour même de la présentation annonçant "*L'étude REDUCE LAP-HF : un dispositif de shunt interatrial implanté par voie percutanée montre un bénéfice à 1 an chez les patients ayant une ICFEP*". Nulle surprise non plus à ce que de nombreux commentaires écrits ou filmés en quasi-direct reprennent ces mêmes conclusions. Tout incitait à penser cela dans la présentation : des diagrammes en barre avec les données à l'inclusion, à 6 mois et à 1 an dans lesquels, avec le temps, certaines barres avaient "significativement" évolué dans le bon sens (qualité de vie, distance parcourue au test de marche de 6 minutes, temps d'exercice, débit cardiaque...) et la conclusion des auteurs en quelques phrases :

- le bénéfice clinique et hémodynamique observé à 6 mois s'est maintenu à 1 an, sans preuve d'éventuels effets adverses;
- il y a eu une amélioration clinique pertinente de la classe NYHA, de la capacité d'exercice et de la qualité de vie;
- il y a eu une réduction cliniquement pertinente de la pression capillaire pulmonaire;
- des essais thérapeutiques contrôlés sont maintenant nécessaires et en cours pour déterminer la valeur de cette nouvelle stratégie de prise en charge de l'ICFEP.

Ici, "le piège" est simple : comme il n'y a pas de groupe contrôlé, il est impossible d'évaluer, dans ce qui est observé, ce qui revient au dispositif et ce qui revient à l'évolution naturelle de la maladie et/ou à un effet placebo et/ou à un effet de régression vers la moyenne.

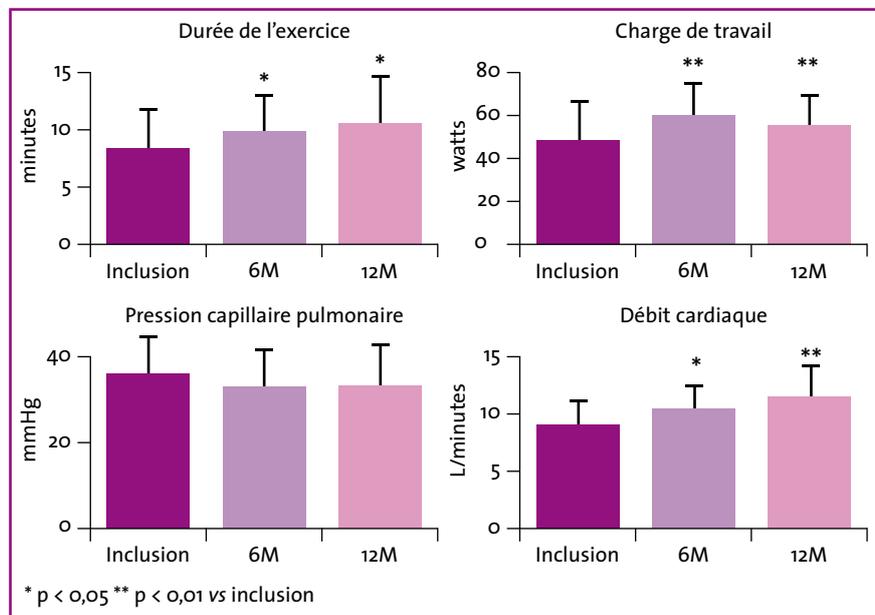


FIG. 1 : Une des diapositives de la présentation des résultats à 1 an de l'étude REDUCE LAP lors du congrès 2016 de l'AHA.

Les renseignements tirés et attendus de cette étude ne sont donc pas des inférences concernant l'effet qu'exerce le dispositif, mais des données brutes (absolues) d'effets secondaires lors de l'implantation et lors du suivi (comme d'éventuelles infections, embolies, thrombus) et les critères indiquant que le dispositif est toujours perméable à 1 an.

Certes, il est absolument nécessaire d'avoir une évaluation prospective de l'ensemble des autres critères présentés, mais celle-ci a pu laisser croire que ce qui était observé était un effet spécifique du dispositif. Or, rien ne permet de l'indiquer, en dehors de la réalisation d'un essai contrôlé avec un groupe témoin ayant une procédure simulée et l'autre une pose effective de l'appareil et en observant s'il y a des différences d'évolution entre les deux groupes.

Les conclusions à tirer de cette étude et de cette présentation semblent être de deux ordres.

>>> La première concerne le fond : les données présentées montrent que l'implantation puis le suivi à 1 an d'un dispositif permettant d'obtenir une *shunt* interauriculaire sont associés à un taux de X % de complications et que le taux de perméabilité du dispositif est de Y % à 1 an. Mais, à la sortie de la présentation, qui a pu dire quels étaient ces deux taux ?

>>> La seconde est sur la forme : quelle terminologie adopter pour qualifier ce qui est observé en termes de paramètres cliniques et/ou hémodynamiques dans l'année de suivi ? Autrement dit, quelles expressions faut-il éviter afin de ne pas faire croire que ce qui est observé est induit par le dispositif ? De toute évidence, le mot "bénéfique" ne devrait pas être utilisé et ce pour deux raisons. La première parce qu'il s'agit d'un terme normatif et non scientifique ; il s'agit d'un jugement de valeur. La seconde est qu'en constatant que, par rapport à l'état de base plusieurs paramètres

évoluent vers des valeurs indiquant un meilleur état de santé, rien n'indique que cette évolution est due au dispositif. Il convient aussi d'éviter les expressions du type "le dispositif réduit" "diminue" "est associé à moins"... Les données présentées ne peuvent qu'induire en erreur et devraient avoir comme utilité principale de renseigner sur l'évolution de patients sélectionnés, chez lesquels a été implanté un dispositif particulier, et ce afin de calculer le nombre de sujets nécessaires à inclure dans un futur essai contrôlé évaluant contre procédure simulée ce dispositif.

L'étude DANISH : le défibrillateur est-il réellement bénéfique chez les sujets de moins de 68 ans ?

L'étude DANISH avait comme objectif d'évaluer si l'implantation d'un défibrillateur automatique (DAI) pouvait diminuer la mortalité totale de patients ayant une insuffisance cardiaque non ischémique (FEVG < 35 % ; NYHA II à III). Elle a été conduite en ouvert, de façon randomisée avec un groupe contrôlé n'ayant pas d'implantation de DAI.

Elle n'a pas démontré la validité de l'hypothèse qu'elle évaluait : au terme du suivi moyen de 68 mois, il n'y a pas eu de différence significative dans l'incidence de la mortalité totale entre les groupes. En revanche, il y a eu une différence significative entre les groupes concernant l'incidence de la mort subite en faveur du groupe ayant eu le DAI par rapport au groupe contrôle.

Pour les auteurs, l'analyse en sous-groupe a montré une hétérogénéité de résultats, un bénéfice semblant apparaître lorsque l'âge était plus bas dans une analyse en tertile d'âge (< 59 ans, de 59 à 68 ans et au moins égal à 68 ans). Et, lors de la présentation, l'auteur de l'étude a montré une

diapositive comparant le sous-groupe des patients de moins de 68 ans à celui des patients âgés d'au moins 68 ans (fig. 2) : cette diapositive "montre" qu'il y a une réduction significative de la mortalité totale (critère primaire) chez les patients de moins de 68 ans et pas d'effet significatif chez les patients d'au moins 68 ans.

De ce fait, au sortir de la salle de présentation, plusieurs médecins ont été persuadés et ont indiqué qu'il devenait nécessaire de modifier la pratique et les recommandations pour ne proposer un DAI que chez les patients ayant une insuffisance cardiaque non ischémique âgés de moins de 68 ans.

La question est : l'étude DANISH démontre-t-elle que le DAI diminue la mortalité totale chez les patients de moins de 68 ans ? **La réponse est non, bien évidemment.** Dans cette étude dont le résultat sur le critère principal est "négatif", pour utiliser la terminologie usuelle, 13 catégories de sous-groupes ont été évaluées : il est donc quasiment inéluctable que, dans une voire deux catégories, il y ait un résultat "significatif" en faveur ou défaveur du traitement évalué, et ce par simple effet de hasard. Mais que font les auteurs de l'étude ? De toute évidence, analysant initialement trois sous-groupes en fonction de leurs âges répartis en tertiles, ils créent à posteriori, une nouvelle analyse en sous-groupe en ne prenant cette fois-ci qu'une seule borne d'âge (68 ans) isolée donc, à posteriori. Toute l'analyse biostatistique est là pour démontrer combien est immense la possibilité de conclure à un résultat significatif qui de fait ne l'est pas, et plus encore, cette démonstration théorique est étayée par de très nombreuses publications ayant complètement invalidé les résultats de conclusions issues de sous-groupes.

Où était le piège ? En premier, il fallait comprendre que l'essai étant "négatif",

BILLET DU MOIS

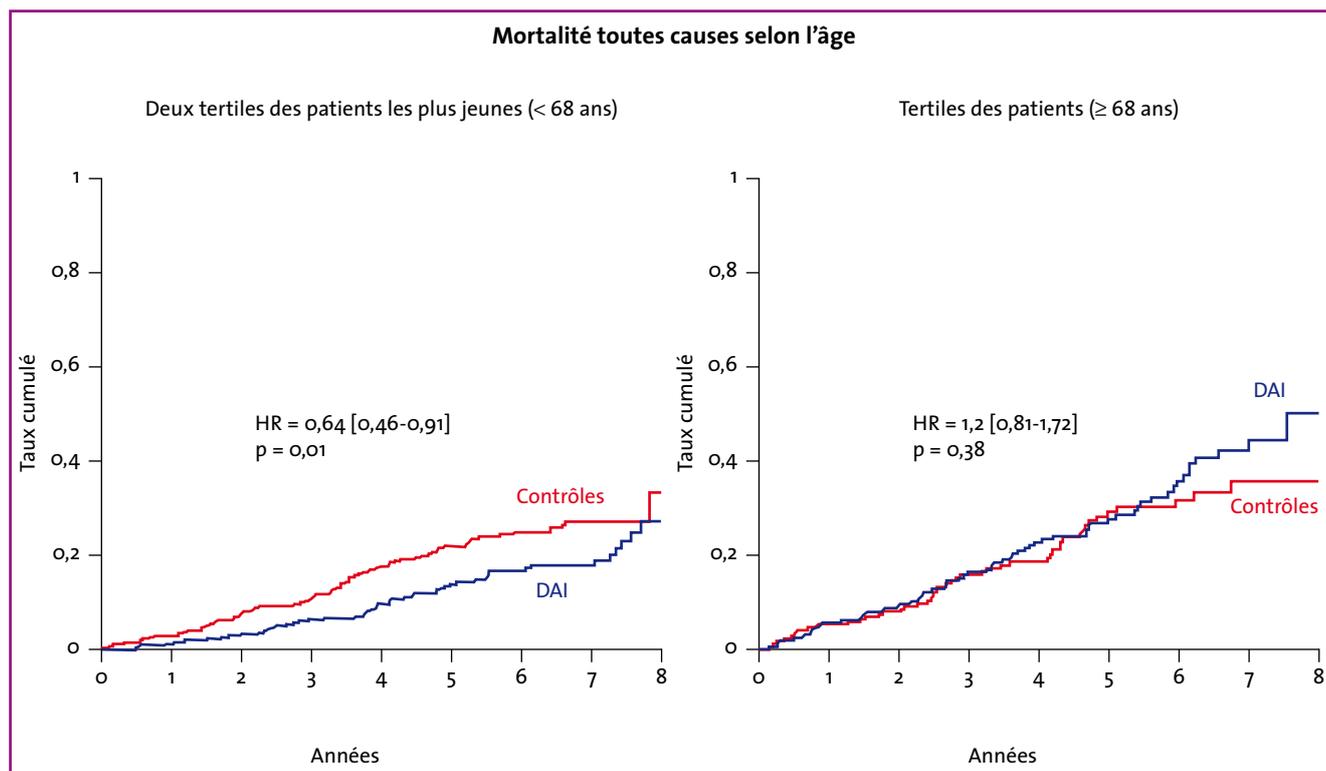


Fig. 2 : Diapositive projetée lors de la présentation des résultats de l'étude DANISH à l'ESC 2016, tendant à montrer un bénéfice chez les patients de moins de 68 ans (sans bénéfice chez les patients d'au moins 68 ans).

les analyses en sous-groupes n'avaient qu'une valeur indicative. Mais surtout, il fallait voir une donnée rapidement présentée, au point de n'avoir souvent pas été vue car l'œil se fixe plus facilement sur les courbes de survie (dans la **figure 2**), que les courbes de survie de la partie de gauche regroupaient celles de deux tertiles de patients et celles de droite, celle du troisième tertile. Oui, c'était écrit sur la diapositive, mais qui se rappelle l'avoir vu d'emblée ? Par ailleurs, nul doute qu'en divisant la population de l'étude en quartiles, quintiles, déciles... centiles... on puisse isoler un sous-groupe dans lequel le DAI augmente la mortalité totale et un sous-groupe dans lequel il la diminue de plus de 50 %...

Dès lors, l'attitude pratique à avoir à l'issue de cet essai est un raisonnement complexe prenant en compte plusieurs éléments parmi lesquels : oui, il y a

une réduction des morts subites avec le DAI mais, non, cette réduction des morts subites ne diminue pas la mortalité totale, et ce probablement parce que l'incidence de la mort subite, comme sa part relative dans la mortalité totale, est très faible. De ce fait, le nombre de patients à traiter pour éviter une mort subite est élevé, un grand nombre de patients n'auront aucun effet de ce dispositif, les exposant inutilement à ses complications et le rapport coût-bénéfice est très élevé, compte tenu du coût du dispositif et de son suivi. Dès lors, il devient nécessaire d'identifier les critères de haut risque de mort subite chez ce type de patients afin de juger de ceux qui peuvent justifier d'une implantation.

Du fait des limites de l'analyse en sous-groupe proposée dans DANISH, il n'est pas sûr que l'âge, avec le seuil de 68 ans notamment, constitue un des mar-

queurs du risque de mort subite et un marqueur de l'utilité du DAI.

L'étude SPRINT : la conclusion globale est-elle valide ? Faut-il diminuer la pression artérielle systolique en dessous de 120 mmHg ?

L'étude SPRINT nous confronte à un sérieux problème. Au départ, il y a un important effet d'annonce, celui d'un résultat "mirifique" annoncé tant dans la presse médicale que grand public au terme d'un communiqué de presse daté de septembre 2015 et indiquant qu'une étude dans l'HTA avait été arrêtée avant son terme pour démonstration d'une réduction de la mortalité totale. Le communiqué émanait du NIH (*National Institute of Health*, aux États-Unis, que l'on pourrait assimiler au ministère de la Santé en France),

car il s'agissait du commanditaire et du financeur de l'étude.

Paradoxe, dans le climat actuel où l'industrie pharmaceutique est accusée de tous les maux, notamment d'influencer les seuils d'intervention (pour les chiffres tensionnels ou lipidiques, par exemple, afin de prescrire plus de traitements), c'est une étude, tout à la fois académique et officielle, qui "démontre" qu'il devient utile de diminuer plus encore les chiffres de pression artérielle, et donc d'avoir recours à plus de traitements antihypertenseurs, privant ainsi les "complotistes patentés" de leur arme de dérision publique préférée (le fameux "tous vendus, tous pourris").

Mais, dès sa présentation, SPRINT, va surprendre nombre d'observateurs car ses résultats sont assez discordants avec ceux de très nombreux essais jusqu'ici disponibles. Surtout, dans les mois qui suivent, les doutes sur la validité de ses conclusions vont être renforcés par la publication de deux études, un essai thérapeutique contrôlé (l'étude HOPE-3) et une analyse d'un registre (CLARIFY) qui vont tous deux renforcer l'hypothèse selon laquelle il existe une courbe en J dans la relation entre les chiffres tensionnels sous traitement et le pronostic: le risque de décès et/ou d'infarctus augmentant de nouveau quand les chiffres tensionnels sont, sous traitement, en dessous de 130 mmHg. **Seule SPRINT indique un résultat inverse.**

Dès lors, depuis la publication des résultats de SPRINT, toutes les données publiées et/ou disponibles la concernant sont progressivement analysées pour essayer de comprendre en quoi son résultat ne peut être considéré comme valide et ne devrait pas modifier la pratique et les recommandations.

1. Retour sur les faits

D'après ses auteurs, dans une conclusion très factuelle de leur étude lors de

sa première présentation à l'AHA 2015, l'étude SPRINT a démontré que le fait de diminuer la pression artérielle systolique (PAS) en dessous de 120 mmHg, plutôt que de la laisser juste en dessous de 140 mmHg, diminue le risque d'événements CV majeurs et notamment la mortalité CV et la mortalité totale, chez des sujets de plus de 50 ans, sans diabète et sans antécédent d'AVC.

Au sortir de la salle de congrès où ont été présentés ces résultats, pour beaucoup de médecins, il n'y avait guère de doutes: il faut diminuer, autant que faire se peut, la PAS en dessous de 120 mmHg. Et pour cause, la mortalité totale diminue avec la stratégie thérapeutique évaluée. Et c'est bien le terme "mortalité totale" qui induit probablement d'emblée un biais cognitif particulier: combien de fois n'a-t-on répété qu'un bénéfice réel ne pouvait s'apprécier que si la mortalité totale était diminuée? Plus encore, cette étude était la grande étude du congrès, annoncée dès avant comme une étude majeure, présentée en session spéciale accompagnée de trois autres présentations expliquant les progrès faits dans l'HTA et l'élément nouveau et fondamental que représentaient les résultats de SPRINT...

Comment, dès lors, garder l'esprit critique et ce d'autant plus que la présentation de la méthode et des résultats est assez simplifiée, car 27 diapositives ont été présentées en 15 minutes, dont celles des remerciements et de la carte des États-Unis où étaient situés les centres investigateurs, laissant peu de possibilité d'en analyser avec précision la méthode?

Enfin, du fait d'un résultat hautement favorable lors d'une analyse intermédiaire, il avait été décidé de terminer l'étude fin août 2015 pour une présentation à l'AHA de novembre 2015 et l'étude a été publiée concomitamment dans le *NEJM* accompagnée de trois éditoriaux (fait rare) et de cinq éditoriaux dans la

revue *Hypertension* (fait rarissime), éléments devant souligner l'importance de ces résultats. **Comment résister à une telle vague, comment développer son esprit critique?**

2. Ce qui a surpris plus ou moins rapidement certains observateurs

Cependant, plusieurs observateurs ont été surpris par la discordance entre les résultats de l'étude SPRINT et ceux des essais antérieurs. Pour certains, cette discordance devait être portée au bénéfice de l'étude SPRINT, signifiant bien qu'il y avait une rupture, une preuve enfin, une avancée majeure. Pour ces commentateurs, les autres essais n'avaient pas réussi à mettre en évidence un résultat qui ne pouvait, intuitivement, être que celui-là: il est bénéfique de diminuer la PAS le plus bas possible. Toute l'épidémiologie d'observation va dans ce sens. On reconnaît là un biais cognitif puissant, celui dénommé "biais de confirmation d'hypothèse": dès lors qu'un résultat est conforme aux attentes préalables, nul n'est besoin d'analyser la validité de la méthode ayant permis de l'obtenir, il s'impose de lui-même comme une réalité.

En revanche, pour ceux qui ont été surpris de l'obtention d'une diminution inhabituelle de mortalité, sans courbe en J dans la relation entre les chiffres tensionnels sous traitement et le pronostic, il devenait urgent d'analyser avec méthode tous les éléments pouvant potentiellement poser le problème de la validité des résultats observés. Et plusieurs pistes ont été explorées à ce jour.

3. La piste de l'insuffisance cardiaque

L'esprit critique remarque que la diminution de mortalité totale observée dans SPRINT, outre le fait d'être exceptionnellement constatée dans un essai dans l'HTA, n'est pas associée à une diminution significative des AVC (ce qui est quasiment la règle dans les

BILLET DU MOIS

essais d'HTA, cet événement étant très "pression-dépendant"), mais est, en première analyse, associée à une diminution significative du risque d'insuffisance cardiaque et à une diminution significative de la mortalité CV. L'inférence a été vite faite par presque tous les observateurs : la stratégie évaluée diminue le risque d'insuffisance cardiaque, ce qui diminue la mortalité CV et donc la mortalité totale. C'est ce que l'on peut du moins supposer à la lecture du **tableau I** (d'après la publication et la présentation de l'étude) présentant les résultats concernant l'ensemble des événements du critère primaire et de ses divers composants (tous IDM, syndrome coronaire aigu non IDM, tous AVC, toutes insuffisances cardiaques, décès CV).

Dès lors, diverses hypothèses ont été avancées pour tenter de comprendre ce résultat. Pour certains, les données épidémiologiques récentes montrant que l'insuffisance cardiaque est devenue l'un des événements principaux survenant chez les sujets hypertendus, il pouvait donc être attendu que cet événement soit fortement et rapidement abaissé par la prise en charge de l'HTA et que cela puisse expliquer le bénéfice. Cette hypothèse est par conséquent en faveur de la validité du résultat.

Pour d'autres, plusieurs éléments constituent plutôt des biais pouvant expliquer la réduction des insuffisances cardiaques et ne permettent donc pas d'affirmer que les résultats constatés sont fiables et valides, c'est-à-dire imputables exclusivement à la réduction de la PAS.

>>> Premier biais potentiel, l'étude a été conduite en ouvert et le diagnostic d'insuffisance cardiaque n'est parfois pas simple, ce qui a pu conduire les médecins investigateurs, favorables à l'attitude thérapeutique évaluée, à surestimer les cas dans le groupe contrôle et à les minorer dans le groupe évalué.

>>> Deuxième biais, à l'inclusion dans l'étude, 33,5 % des patients avaient une PAS en moyenne inférieure à 132 mmHg, et ces patients avaient des traitements antihypertenseurs, notamment des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2). Une fois randomisée, la moitié de ces patients a probablement eu un renforcement du traitement antihypertenseur afin d'avoir une PAS inférieure à 120 mmHg, mais l'autre moitié... a-t-elle eu une diminution de son traitement, notamment des diurétiques et/ou des IEC et/ou ARA 2 afin de l'amener vers la cible de 140 mmHg,

ce qui a pu potentiellement augmenter son risque d'insuffisance cardiaque ?

>>> Troisième biais potentiel : l'étude étant conduite en ouvert, les patients du groupe devant avoir une PAS inférieure à 120 mmHg pouvaient être suivis avec une plus grande fréquence que ceux du groupe contrôle afin de surveiller leurs chiffres tensionnels et d'adapter le traitement pour obtenir et maintenir une PAS inférieure à 120 mmHg. Dans ce cas, si le patient avait une dyspnée et/ou des œdèmes, n'a-t-il pas eu une majoration des diurétiques permettant de diminuer son risque d'insuffisance cardiaque ? La diminution du risque proviendrait alors non pas de la diminution de la PAS mais d'une différence dans le suivi des deux cohortes.

4. La piste de l'insuffisance cardiaque est-elle la bonne ?

Mais, de fait, à bien y regarder, le **tableau I** ne fournit qu'une explication imparfaite du résultat concernant le critère primaire. Il ne permet pas de savoir si le résultat concernant le critère primaire est bien le fait d'une réduction significative des insuffisances cardiaques sans diminution significative des AVC. Pourquoi ? Parce que le critère primaire prend en

	Groupe intensif		Groupe contrôle		HR (IC 95 %)	Valeur de p
	Nombre d'événements	Taux annuel	Nombre d'événements	Taux annuel		
Critère primaire	243	1,65	319	2,19	0,75 (0,64-0,89)	< 0,001
Tous IDM	97	0,65	116	0,78	0,83 (0,64-1,09)	0,19
SCA non IDM	40	0,27	40	0,27	1,00 (0,64-1,55)	0,99
Tous AVC	62	0,41	70	0,47	0,89 (0,63-1,25)	0,50
Toutes IC	62	0,41	100	0,67	0,62 (0,45-0,84)	0,002
Décès CV	37	0,25	65	0,43	0,57 (0,38-0,85)	0,005

HR : hazard ratio ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; IDM : infarctus du myocarde ; SCA non IDM : syndromes coronaires aigus n'étant pas des infarctus du myocarde ; AVC : accidents vasculaires cérébraux ; IC : insuffisance cardiaque ; CV : cardiovasculaires.

TABEAU I : Résultats de l'étude SPRINT concernant son critère primaire et chacun des éléments de ce critère primaire.

compte la survenue du premier événement parmi ceux en faisant partie, alors que l'analyse critère par critère prend en compte la totalité des événements survenus pendant la durée de l'étude. Cela est une convention de présentation des résultats et est facilement observable dans le tableau : dans le groupe ayant une PAS cible inférieure à 120, il y a eu 243 événements du critère primaire et 298 événements totaux de ce critère, et dans le groupe ayant une PAS cible inférieure à 140, il y a eu 319 événements du critère primaire et 391 événements totaux de ce critère. Ce tableau ne nous renseigne donc pas sur l'incidence réelle des premiers événements cliniques survenus et ne permet pas d'inférence, c'est-à-dire de conclure que c'est bien la réduction des insuffisances cardiaques (en termes de premier événement) et non celle des AVC, par exemple (toujours

en termes de premier événement) qui est à l'origine de la diminution significative des événements du critère primaire. L'observateur à l'esprit critique se trouve donc pour partie démuné.

L'élément le plus marquant de l'étude SPRINT étant la réduction de la mortalité totale, il semble capital de comprendre à quoi peut être due cette réduction, en d'autres termes si certains éléments ne relèvent pas du hasard ou de biais dans la méthode. Si le tableau sur chacun des événements du critère primaire n'est pas informatif, comment faire ? Une nouvelle fois, il faut lire l'appendice publié dans le *NEJM* en même temps que les résultats principaux de l'étude et aller jusqu'à la page 31 afin d'analyser le tableau qui en fournit toutes les causes (**tableau II**). Ici, l'analyse est rendue possible par le fait que, comme la mortalité totale n'était pas le

critère primaire, tous les cas et leurs causes sont référencés.

Il y a donc eu 155 décès dans le groupe intensif et 210 dans le groupe standard. Et, si l'analyse du tableau des composants du critère primaire peut laisser penser que la diminution de la mortalité totale est due à la diminution de la mortalité CV (parce que significative), elle-même due à la diminution de l'insuffisance cardiaque (parce que significative), l'analyse du tableau des causes de mortalité conduit à d'autres conclusions. En effet, il y a eu 8 décès par insuffisance cardiaque dans le groupe intensif et 9 dans le groupe standard. Première conclusion : ce n'est pas la diminution de l'insuffisance cardiaque qui explique la diminution de mortalité totale. Ce n'est pas non plus la diminution de mortalité par AVC (8 cas dans le groupe intensif et 9 cas dans le groupe

	Total	Groupe intensif	Groupe contrôle
Cardiovasculaire	102	37	65
Coronaire	50	18	32
AVC	17	8	9
Mort subite	13	2	11
Insuffisance cardiaque	17	8	9
Non cardiaque mais cardiovasculaire	5	1	4
Non cardiovasculaire	192	90	102
Insuffisance rénale	2	1	1
En rapport avec une dialyse	1	0	1
Cardiaque non ischémique	2	0	2
Cancer	101	49	52
Accident/suicide/homicide	14	4	10
Non cardiaque, non AVC	72	36	36
Non déterminée	71	28	43
Non classifiable	35	13	22
Pas encore attribuée	36	15	21
Total des décès	365	155	210

TABLEAU II : Causes des décès dans l'étude SPRINT.

BILLET DU MOIS

standard). Par ailleurs, trois éléments semblent se détacher : le premier est un moindre nombre de décès coronariens (18 vs 32), le deuxième, un moindre nombre de décès par mort subite (2 vs 11) et le troisième, qui perturbe l'interprétation, un moindre nombre de décès de cause non déterminée dans le groupe intensif (n = 28) que dans le groupe standard (n = 43).

On remarque alors que la différence du nombre de décès CV entre les groupes est de 28 cas et que celle des décès non CV (qui comprend une part de décès de cause indéterminée) est de 27 cas. Deuxième conclusion possible, la mortalité totale est donc autant diminuée du fait de la réduction des décès CV que des décès non CV. Cela peut rendre compte d'un effet hasard ou chance dans le résultat constaté car il est difficile d'envisager que la diminution de la PAS en dessous de 120 mmHg ait un effet favorable sur la mortalité non CV.

Par ailleurs, à l'analyse du diagramme de suivi des patients analysés pour enrôlement, puis randomisés, il est possible de constater que parmi les 9361 patients randomisés, il y a eu 245 perdus de vue (2,6 %), et ce en seulement 3 ans. Cela a deux implications. La première est de faire douter de la qualité du suivi de l'étude. La deuxième est de faire douter de la validité de son résultat car il y a eu plus de perdus de vue que le nombre d'événements permettant d'obtenir une différence significative entre les groupes comparés sur la plupart des critères, notamment sur le critère primaire et sur la mortalité totale. Ainsi, ce taux de perdus de vue ne permet pas de considérer comme parfaitement fiables les résultats enregistrés sur plusieurs des critères majeurs.

5. Et... le détail qui tue l'étude

En mai 2016, SE Kjeldsen (avec trois coauteurs) faisait paraître dans la revue *Hypertension* un article qui tendait à

remettre complètement en cause les résultats de l'étude SPRINT. Il a exposé les tenants et aboutissants du raisonnement qu'il a défendu lors de l'ESC 2016 à Rome et en décembre 2016, à Paris, au cours d'une lecture qu'il a été invité à donner durant l'inauguration des 36^{es} Journées de l'HTA.

En substance, ce médecin norvégien a remarqué que, dans le protocole de l'étude, il était précisé que la PAS des patients, à l'inclusion et pour la surveillance, était enregistrée par un appareil automatique, après 5 minutes de repos en dehors de la présence du médecin, ce qui apparente la mesure à celle obtenue en automesure et non en clinique. De ce fait, une valeur moyenne de PAS en dessous de 120 mmHg, telle qu'elle est mesurée dans l'étude SPRINT, ne correspond pas à une même valeur en mesure clinique, elle lui est inférieure. Pour confirmer que ce mode de mesure fournit des valeurs très basses, il a utilisé deux types de données indirectes.

>>> Le premier type est la valeur des données de mesure ambulatoire de pression artérielle (MAPA) dans une étude complémentaire de SPRINT : or, la valeur de la PAS à 27 mois est à 120 mmHg en mesure dite clinique et à 123 mmHg en moyenne sur 24 heures en MAPA. C'est un paradoxe que la mesure clinique soit inférieure à la valeur obtenue en MAPA, indiquant donc que la mesure clinique a suivi un protocole inhabituel.

>>> Le deuxième type est celui des données d'études ayant évalué la valeur correspondante d'une mesure au repos sans la présence du médecin et en mesure clinique réelle, c'est-à-dire en présence du médecin. L'auteur en a conclu que la valeur de PAS à 120 mmHg fournie pour le groupe prise en charge intensive de l'étude SPRINT correspond probablement à une mesure située entre 130 et 140 mmHg en réelle mesure clinique et que celle fournie comme proche de 140 mmHg dans SPRINT correspond

probablement à une mesure située entre 150 et 160 mmHg en réelle mesure clinique.

De ce fait, il est probable que, si le résultat de l'étude SPRINT est fiable, il n'indique pas qu'il faille diminuer la PAS de 140 mmHg à 120 mmHg en pratique clinique, mais simplement de plus de 150 mmHg à moins de 140 mmHg, ce qui devient compatible avec les données jusqu'ici acquises, à l'exception du bénéfice enregistré sur la mortalité totale, qui ne laisse de surprendre.

SE Kjeldsen va par ailleurs plus loin dans son argumentation. D'une part, il pense que l'élément qu'il a mis en évidence constitue un biais très gênant pour la validation des implications de l'étude SPRINT. D'autre part, ce qui le conforte dans ce caractère gênant est qu'il n'arrive pas à obtenir les détails exacts de la mesure de la PAS par les investigateurs de l'étude SPRINT et que le NIH a aussi des conflits d'intérêts. Pour lui, le NIH est une administration qui tire ses subsides de l'État et a intérêt à afficher des résultats devant permettre de garantir l'allocation de futurs budgets.

6. En synthèse

L'étude SPRINT a un résultat qui n'est pas concordant avec ceux de multiples essais effectués dans l'HTA. Cette discordance en elle-même n'invalide pas le résultat mais conduit à rechercher ce qui peut l'expliquer.

Deux grandes voies sont explorées.

>>> La première a pour principe d'envisager que le résultat n'est pas scientifiquement valide. Il serait consécutif soit à un voire des biais dans la conduite de l'étude : étude ouverte, suivi différent des patients, diminution des traitements chez des patients dont la PAS était basse à l'inclusion... Il pourrait aussi être le fait du hasard favorisé par divers biais :



Une Confiance Fondée sur les Preuves Cliniques¹ et l'Expérience en Vraie Vie

 **Xarelto**[®]
rivaroxaban

Prévention des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de Fibrillation Atriale (FA) non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.

20 mg en une seule prise /j.*[▲]

Compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription de Xarelto[®], dans cette indication est préconisée en 2^{ème} intention, à savoir dans les cas suivants :

- chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;
- chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR. (Avis Commission Transparence - Décembre 2014)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté

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



* En cas d'insuffisance rénale modérée (Clairance de la Créatinine selon la formule de Cockcroft-Gault de 30 à 49 ml/min) : 15 mg 1x/j. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (CICr de 15 à 29 ml/min), Xarelto[®] doit être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est $<$ 15 ml/min.

[▲] RCP : Résumé des caractéristiques du produit

¹ ROCKET-AF : Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91-Etude retenue lors de l'évaluation du dossier d'AMM et du dossier de transparence

réalités

CARDIOLOGIQUES

COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure, Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet, Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield, Pr 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. Amarengo, 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. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisanche, Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot, Pr A. 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. Scheublé, Dr L. Tafanelli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

CONSEILLER SCIENTIFIQUE

DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

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

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, A. Le Fur, J. Laurain

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

J. Delorme

IMPRIMERIE

Impression : bialec
23, allée des Grands Pâquis
54180 Heillecourt
Commission Paritaire : 0117 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 4^e trimestre 2016



Décembre 2016 #323
Cahier 1

↳ BILLET DU MOIS

- 3** Festina lente
F. Diévert

↳ LE DOSSIER

SAOS : ce que le cardiologue doit savoir

- 15** Éditorial
J.-J. Mourad
- 16** Complications vasculaires émergentes du SAOS
J.-P. Baguet
- 20** Syndrome d'apnées obstructives du sommeil et rythmologie
P. Defaye
- 26** PPC dans l'HTA résistante chez le patient apnéique
A. Pathak, B. Gardini, A. Aranda, G. Rosey, T. Guiraud, D. Attias
- 31** En pratique, on retiendra

↳ REVUES GÉNÉRALES

- 32** Qu'est-ce qu'un pannus et comment le suspecter en échographie?
H. Thibault

- 37** Épidémiologie actuelle des hypertensionns pulmonaires
L. Savale, O. Sitbon

- 43** Quand proposer une seconde ablation de la fibrillation atriale?
V. Probst, J.-B. Gourraud

- 47** Optimiser la prise en charge des syndromes coronariens aigus par la prescription de la réadaptation cardiaque
C. Monpère

Un cahier 2 "12^{es} Journées de l'Insuffisance Cardiaque – 15-16 septembre 2016 – Actualités" est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 11.

Photo de couverture :
Brian Chase@Shutterstock.

Prévention cardiovasculaire secondaire

Unique et Multiple Communication PP-REU-FRA-001/4 - Visa n°16/01/68604982/PM/003-V1 © Tous droits réservés Pfizer PFE France 2016 au capital de 110 275 337 euros - RCS Paris 807 902 770



NOUVEAU



RESITUNE®

Acide acétylsalicylique

Un cœur à prendre

Comprimés gastro-résistants  75 mg  100 mg

Indications chez l'adulte :

- Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, des accidents ischémiques transitoires et des accidents vasculaires cérébraux
- Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients atteints d'angor stable
- Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients ayant des antécédents d'angor instable, en dehors de la phase aiguë
- Prévention de l'occlusion du greffon après un pontage aorto-coronarien (PAC) ou un pontage infra-inguinal
- Angioplastie coronaire, en dehors de la phase aiguë

Stratégie thérapeutique : prévention secondaire en dehors de la prise en charge de la phase aiguë du fait de sa formulation gastro-résistante induisant une libération différée de l'aspirine (Avis de la Commission de Transparence Résitune®, 4 novembre 2015)

Remboursement Séc. Soc. 65% - agréé Collect.



Pour plus d'information, reportez-vous au Résumé des Caractéristiques du Produit, ainsi qu'aux recommandations de bonne pratique de l'ANSM et de la HAS de juin 2012 sur le bon usage des agents antiplaquettaires (disponibles sur www.ansm.sante.fr et sur www.has-sante.fr)

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



LE DOSSIER

SAOS: ce que le cardiologue doit savoir

Éditorial

Ce n'est réellement que depuis une dizaine d'années que le monde de la cardiologie et celui de la somnologie se sont croisés. Le constat de l'immense interaction physiologique potentielle entre ces deux spécialités, d'une part, et l'importance des populations impactées, d'autre part, ont largement favorisé une recherche translationnelle croisée, expérimentale et clinique, qui a permis de toiletter des concepts anciens et surtout de mieux préciser la prévalence et l'impact cardiovasculaire des troubles du sommeil en général, et du syndrome d'apnées obstructives (SAOS) en particulier.

Qu'avons-nous appris collectivement en 10 ans ? Incontestablement à identifier les profils de patients à risque d'être porteurs d'un SAOS. Des questionnaires variés à la simple ouverture de la bouche, voire à l'information du seul tour de col de chemise pour les hommes, plusieurs méthodes permettent d'évoquer simplement le diagnostic et d'inciter au dépistage. Ce dépistage a été grandement facilité par l'accessibilité accrue aux polygraphes, qui se sont délocalisés des laboratoires du sommeil pour intégrer la majorité des plateaux techniques de cardiologie. La recherche clinique a alors gagné en opérationnalité et permis de démontrer la prévalence accrue des atteintes cardiovasculaires souvent infracliniques qui font le lit des complications parfois dramatiques (dissections aortiques) chez les patients porteurs d'un SAOS. Les articles des **Prs J.-P. Baguet** et **P. Defaye** détaillent avec précision ces aspects.



→ **J.-J. MOURAD**

Centre d'Excellence ESH en HTA,
Service de Médecine interne,
CHU Avicenne, BOBIGNY

C'est dans l'hypertension artérielle (HTA), et en particulier dans l'HTA résistante, que l'implémentation des connaissances mais aussi les questionnements ont été les plus importants. Aujourd'hui, le bilan étiologique d'une HTA résistante comprend naturellement une recherche de SAOS et la prévalence de cette pathologie peut atteindre plus de 60 % dans des populations hospitalières sélectionnées. De fait, le SAOS est devenu la première cause d'HTA secondaire retrouvée. Pour autant, s'agit-il d'une cause secondaire ou d'un facteur de résistance ? Les baisses tensionnelles observées après correction du SAOS sont variables et dépendent, on l'oublie parfois, de facteurs communs au traitement pharmacologique de l'HTA, comme le niveau initial de la pression artérielle et l'adhésion au traitement. Ces données sont bien rappelées dans l'article du **Pr A. Pathak** sur le sujet.

Les cardiologues et les médecins du sommeil doivent poursuivre leur belle alliance non seulement pour améliorer la prise en charge commune des patients porteurs d'un SAOS, mais également pour contribuer à résoudre les énigmes scientifiques qui doivent nous interpellier. Les études récentes tentant d'apporter leurs lettres de noblesse au traitement par CPAP n'ont pas fourni d'arguments définitivement convaincants sur l'efficacité de ce traitement sur la morbi-mortalité cardiovasculaire, contrastant avec certaines études pionnières. Si le bénéfice sur la qualité de vie au quotidien ne fait pas de doute, il reste encore des questionnements légitimes sur l'amplitude du bénéfice cardiovasculaire attendu par l'appareillage des patients porteurs d'un SAOS.

L'auteur a déclaré avoir reçu des honoraires en tant que conférencier pour Resmed.

LE DOSSIER

SAOS : ce que le cardiologue doit savoir

Complications vasculaires émergentes du SAOS

RÉSUMÉ : Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS), lié à un collapsus des voies aériennes supérieures, est une pathologie très fréquente. Outre la somnolence et les troubles de la concentration, il entraîne un surrisque pour le patient, en particulier cardiovasculaire et métabolique. Il favorise la constitution de lésions de la paroi artérielle, anatomiques et/ou fonctionnelles (athérome, augmentation de la rigidité artérielle, dysfonction endothéliale), et ce d'autant plus qu'il est sévère.

Plusieurs études ont montré une relation étroite entre SAOS et pathologie aortique de type dilatation, anévrisme ou dissection (DA). Les mécanismes pouvant expliquer ces anomalies sont multiples, incluant la présence d'épisodes répétés de variations brusques de la pression transmurale de la paroi aortique au cours des apnées. Compte tenu des données de la littérature, il semble souhaitable qu'une dilatation de l'aorte soit recherchée chez tout patient apnéique, comme il est souhaitable qu'une recherche de SAOS soit effectuée chez tout patient ayant une pathologie aortique.

À notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à l'effet de la PPC (pression positive continue) sur les anomalies de la paroi aortique



→ J.-P. BAGUET

Service de Cardiologie,
Groupe Hospitalier Mutualiste,
GRENOBLE.

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est une pathologie très fréquente. Sa prévalence était initialement estimée entre 4 et 9 % de la population générale, mais elle semble plus près des 15 %. Elle est même probablement de l'ordre de 50 % pour les patients porteurs d'une pathologie cardiaque, vasculaire ou métabolique !

Le SAOS est dû à un collapsus des voies aériennes supérieures, ce dernier pouvant être favorisé par un morphotype facial particulier, des anomalies musculaires, une obésité, un encombrement du pharynx, un tabagisme, la prise d'hypnotiques ou d'alcool ou encore un diabète. Une participation génétique est également évoquée.

Les symptômes évocateurs d'un SAOS sont bien connus, de même que les

scores à utiliser pour son dépistage et sa prise en charge (Epworth pour la somnolence, Berlin pour le SAOS à proprement parler). L'examen de référence pour son diagnostic est la polysomnographie (ou la polygraphie respiratoire nocturne), qui permet d'obtenir entre autres l'index d'apnées-hypopnées (IAH) par heure d'enregistrement. Pour être pris en compte dans l'IAH, les événements respiratoires (apnées et hypopnées) doivent avoir une durée d'au moins 10 secondes. Le diagnostic de SAOS est retenu si l'IAH est supérieur à 5 par heure et si les événements sont essentiellement obstructifs (persistance de l'effort respiratoire).

Les conséquences du SAOS sont multiples, en particulier cardiovasculaires. Ainsi, le SAOS est impliqué dans l'hypertension artérielle (HTA), la fibrillation atriale, l'insuffisance cardiaque, la patho-

logie coronaire ou encore les accidents vasculaires cérébraux. Depuis maintenant plusieurs années, c'est au tour des relations entre SAOS et pathologie vasculaire (hors HTA) d'être étudiées.

Le traitement de référence du SAOS est la pression positive continue (PPC), qui semble avoir un effet favorable en prévention cardiovasculaire primaire et secondaire.

Par quels mécanismes le SAOS peut-il être délétère sur le vaisseau ?

La répétition d'épisodes de collapsus pharyngé, comme on l'observe au cours du SAOS, a quatre conséquences principales :

- alternance d'épisodes de désaturation et de réoxygénation ;
- survenue d'épisodes transitoires d'hypercapnie ;
- augmentation des efforts respiratoires ;
- micro-éveils en fin d'apnées et d'hypopnées.

Ces stimuli sont à l'origine de nombreuses modifications neuro-hormonales et humorales, la plupart découlant de l'hypoxie intermittente liée au SAOS : hyperréactivité sympathique (principal mécanisme), dysfonction endothéliale, inflammation systémique, stress oxydant marqué, anomalies de la coagulation, activation des systèmes rénine-angiotensine-aldostérone et endothéline, diminution de la sensibilité baroréflexe ou encore anomalies métaboliques, en particulier résistance à l'insuline.

Retentissement artériel du SAOS

Nous discuterons dans cet article uniquement des anévrismes aortiques et des syndromes aortiques aigus, dont le chef de file est la dissection aortique (DA).

Rappelons avant toute chose que le SAOS favorise la constitution de lésions athéroscléreuses, non seulement du fait des facteurs de risque cardiovasculaire "classiques" qui lui sont associés, mais également de façon indépendante. Il a ainsi été démontré que l'épaisseur intima-média carotidienne (EIM) était d'autant plus élevée que le SAOS était sévère [1, 2] et que la présence de plaques d'athérome était plus fréquente en cas de SAOS, surtout quand celui-ci était sévère [1]. En parallèle, la rigidité artérielle (évaluée le plus souvent par la mesure de la vitesse de l'onde de pouls [VOP] carotido-fémorale) est augmentée chez le patient apnéique, et ce de façon indépendante [3]. Enfin, le SAOS est associé à une dysfonction endothéliale.

Pathologie aortique et SAOS

Plusieurs études se sont intéressées ces dernières années à l'association entre

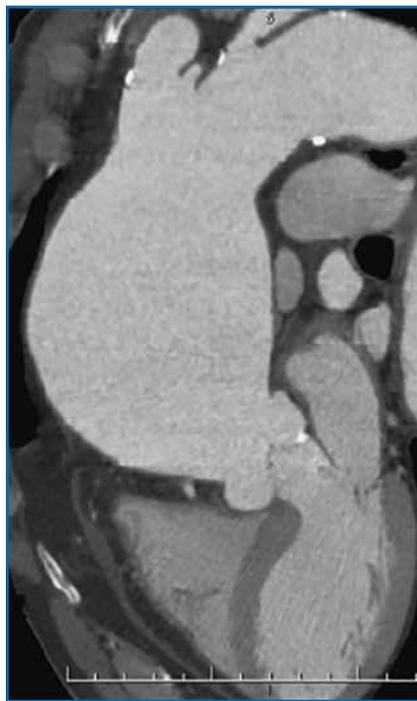


Fig. 1 : Angio-TDM thoracique montrant une dilatation anévrismale majeure de l'aorte ascendante prédominant au segment 1.

SAOS et pathologie aortique, qu'elle soit anévrismale ou disséquante, au niveau thoracique (**fig. 1**) comme au niveau abdominal.

1. Aorte thoracique

La première de ces études est celle de Sampol *et al.*, publiée en 2003, menée chez 19 patients ayant présenté une DA de type A ou B et 19 patients hypertendus sans pathologie aortique connue (appariés sur le sexe, l'âge et l'IMC) [4]. Dans cette étude, la prévalence du SAOS était de 68 % dans chacun des deux groupes, l'IAH était plus élevé dans le groupe DA que dans celui des hypertendus (28,0 vs 11,1 ; $p = 0,032$) et la présence d'un SAOS sévère (IAH ≥ 30) était beaucoup plus fréquente dans le groupe DA que chez les hypertendus (7/19 si DA vs 1/19). Depuis, plusieurs études ont confirmé la prévalence élevée du SAOS ainsi qu'un nombre plus important d'événements désaturants chez les patients ayant présenté une DA, en comparaison aux différents groupes contrôles sans pathologie aortique connue [5, 6].

Cette association DA-SAOS a logiquement conduit très rapidement à rechercher une éventuelle relation entre diamètres aortiques et SAOS. Cela a été fait pour la première fois par Serizawa *et al.*, en 2008, chez 110 patients porteurs d'un SAOS nouvellement diagnostiqué (âge moyen 60 ans ; IMC 24,7 kg/m² ; 59 % d'hypertendus) [7]. Dans cette étude, le diamètre de l'aorte ascendante, mesuré par scanner, était plus élevé en présence d'un SAOS (36,8 \pm 3,6 mm vs 31,5 \pm 4,5 mm [$p < 0,001$]) et était indépendamment associé à l'âge, au sexe masculin et à l'IAH.

Depuis, d'autres études ont confirmé ces informations à partir de données échographiques. Ainsi, chez 156 patients présentant un SAOS non traité, nous avons montré que le diamètre de l'aorte aux sinus de Valsalva était plus grand chez les sujets les plus désaturateurs

LE DOSSIER

SAOS : ce que le cardiologue doit savoir

(SpO₂ [saturation partielle en oxygène] moyenne < 93,3 % vs > 93,3 % ; p = 0,04) et que ce diamètre était corrélé à l'âge et à la SpO₂ moyenne [8]. Il est également intéressant de noter sur un plan très pratique que la présence de ronflements, et non celle d'une somnolence, est associée à un diamètre de l'aorte ascendante (échographie des sinus de Valsalva) plus important, de l'ordre de 2 mm [9].

Une étude récente, réalisée par notre groupe chez 62 patients opérés d'une DA de type A (72 % d'apnéiques), a montré que la vitesse d'augmentation des diamètres aortiques était indépendamment et positivement associée à la SpO₂ moyenne [10]. Dans cette étude, alors que les patients les moins désaturateurs (SpO₂ > 93 %) voyaient leurs diamètres stables au cours d'un suivi médian de 3 ans, ceux qui avaient une SpO₂ moyenne < 93 % présentaient une augmentation des dimensions de leur aorte avec le temps.

Nous voyons que le SAOS intervient non seulement dans le développement de la pathologie aortique thoracique mais aussi dans son aggravation. Cela est également vrai au niveau abdominal.

2. Aorte abdominale

Moins d'études ont été réalisées au niveau abdominal afin de rechercher d'éventuelles relations entre SAOS et diamètres aortiques. La première, et principale, est celle de Mason *et al.*, publiée en 2011 et dans laquelle 127 patients porteurs d'un anévrisme de l'aorte abdominale (**fig. 2**) non traités ont été suivis sur une moyenne de 18 mois [11]. Dans cette étude, un index de désaturation en oxygène (un événement est retenu si la SpO₂ diminue de plus de 4 %) supérieur à 30 par heure était positivement et significativement associé, en analyse multivariée, à une progression de la taille de l'anévrisme.

Une autre étude, menée chez 36 patients porteurs d'un anévrisme de l'aorte abdo-

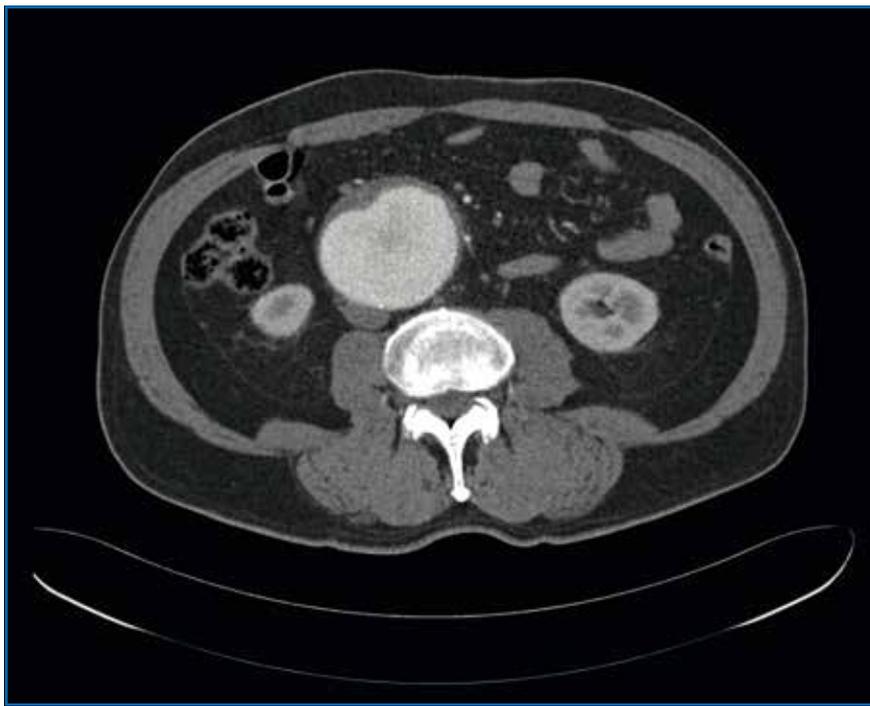


Fig. 2 : Angio-TDM abdominale montrant un anévrisme de l'aorte sous-rénale, avec un fin thrombus mural.

minale, en comparaison à 32 sujets ayant des facteurs de risque de coronaropathie, a montré qu'en cas d'anévrisme aortique l'IAH était le double de celui des sujets contrôles ($17,8 \pm 12,1$ vs $8,8 \pm 5,5$; $p < 0,05$) [12].

3. Mécanismes pouvant expliquer les anomalies aortiques

On connaît bien la relation entre HTA et dilatation/DA, comme on connaît la relation positive entre diamètre aortique et risque de DA. Plus récemment, l'association entre SAOS et HTA a été démontrée, le SAOS étant désormais reconnu comme une cause d'HTA. Ce que nous apportent les études récentes, discutées dans cet article (et d'autres non citées), c'est la démonstration d'une relation étroite entre SAOS et diamètre aortique/DA.

Les mécanismes pouvant expliquer ce lien étroit sont nombreux (**fig. 3**). Citons : – des facteurs et marqueurs de risque vasculaire comme l'HTA, l'âge, le sexe

masculin, la présence d'un athérome, d'une rigidité artérielle accrue ;

– des phénomènes rencontrés au cours du SAOS comme l'hypoxie intermittente, l'hyperactivité sympathique, une inflammation systémique, un stress oxydant plus important ;

– l'association à un syndrome de Marfan, les patients qui en sont porteurs étant à haut risque de dilatation aortique/DA mais aussi de SAOS (du fait d'anomalies cranio-faciales et de l'augmentation de la collapsibilité pharyngée) ;

– la présence, au cours du SAOS, d'épisodes répétés de variations brusques de la pression transmurale de la paroi aortique.

Sur le plan biophysique, une étude très intéressante de Rammohan *et al.* a montré, chez 6 sujets sains, que la réalisation de la manœuvre de Müller (expiration forcée à glotte fermée) entraînait une augmentation de 11 % de la surface de l'aorte ascendante en diastole [13].

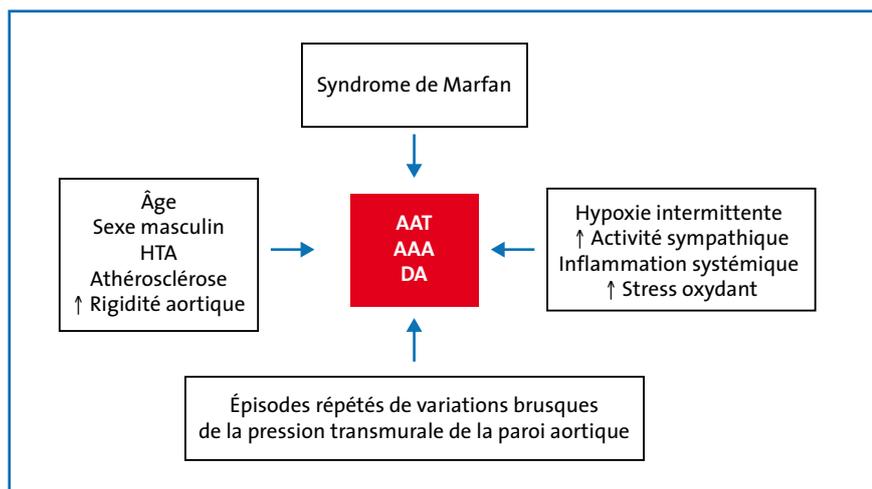


Fig. 3 : Mécanismes impliqués dans la relation entre SAOS et diamètre aortique/DA. AAA : anévrisme de l'aorte abdominale ; AAT : anévrisme de l'aorte thoracique ; DA : dissection aortique.

Effets de la PPC sur les anomalies artérielles

La PPC, en supprimant les événements respiratoires nocturnes, restaure une qualité de sommeil normale et fait disparaître la somnolence diurne. En normalisant la ventilation au cours du sommeil, elle supprime les salves d'hyperactivité sympathique présentes à la fin de chaque événement respiratoire.

La PPC semble pouvoir améliorer certains paramètres hémodynamiques, humoraux et neuro-hormonaux incriminés dans la genèse de l'athérosclérose liée au SAOS. De ce fait, il n'est pas surprenant qu'elle puisse avoir un effet bénéfique sur la paroi artérielle. Ainsi, Drager *et al.* ont retrouvé chez 12 apnéiques sévères (vs 12 contrôles) une diminution significative de l'EIM carotidienne et de la VOP carotido-fémorale après 4 mois de traitement par PPC [14]. Une autre étude a montré une baisse significative de la VOP huméro-tibiale chez 17 patients apnéiques après 4 mois de traitement par PPC [15]. Plusieurs études – chacune ayant, là encore, inclus peu de patients – ont montré qu'un traitement par PPC allant de 4 semaines à 6 mois améliorait la fonc-

tion endothéliale évaluée par la vasodilatation NO-dépendante ou flux-médiée.

À ce jour, et à notre connaissance, aucune étude n'a été réalisée pour tester l'éventuel effet bénéfique de la PPC sur les diamètres aortiques, que cela soit au niveau thoracique ou abdominal, ou sur le devenir des patients ayant présenté un syndrome aortique aigu, en particulier une DA.

Conclusion

Le SAOS favorise la constitution de lésions artérielles, et ce d'autant plus qu'il est sévère. Il s'agit de lésions athérosclérotiques ou de dilatations de l'aorte, tant au niveau thoracique qu'abdominal. Il est d'ailleurs souhaitable qu'une dilatation de l'aorte soit recherchée par écho-Doppler chez tout patient porteur d'un SAOS, comme il est souhaitable qu'un SAOS soit recherché chez tout patient ayant une pathologie aortique. L'effet de la PPC sur la paroi aortique reste cependant à déterminer.

Bibliographie

1. BAGUET JP, HAMMER L, LÉVY P *et al.* The severity of oxygen desaturation is predic-

tive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest*, 2005;128:3407-3412.

2. PROTOGEROU AD, LAABAN JP, CZERNICHOV S *et al.* Structural and functional arterial properties in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and cardiovascular comorbidities. *J Hum Hypertens*, 2008;22:415-422.
3. DOONAN RJ, SCHEFFLER P, LALLI M *et al.* Increased arterial stiffness in obstructive sleep apnea: a systematic review. *Hypertens Res*, 2011;34:23-32.
4. SAMPOL G, ROMERO O, SALAS A *et al.* Obstructive sleep apnea and thoracic aorta dissection. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003;168:1528-1531.
5. NAITO R, SAKAKURA K, KASAI T *et al.* Aortic dissection is associated with intermittent hypoxia and re-oxygenation. *Heart Vessels*, 2012;27:265-270.
6. ZHANG X, ZHANG T, ZHANG X *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome: a risk factor for Stanford's type B aortic dissection. *Ann Vasc Surg*, 2014;28:1901-1908.
7. SERIZAWA N, YUMINO D, TAKAGI A *et al.* Obstructive sleep apnea is associated with greater thoracic aortic size. *J Am Coll Cardiol*, 2008;52:885-886.
8. BAGUET JP, MINVILLE C, TAMISIER R *et al.* Increased aortic root size is associated with nocturnal hypoxia and diastolic blood pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep*, 2011;34:1605-1607.
9. BAGUET JP, COURAND PY, LEQUEUX B *et al.* on behalf of the Club des Jeunes Hypertensiologues. Snoring but not sleepiness is associated with increased aortic root diameter in hypertensive patients. The SLEEPART study. *Int J Cardiol*, 2016;202:131-132.
10. BARONE-ROCHETTE G, THONY F, BOGGETTO-GRAHAM L *et al.* Aortic expansion assessed by imaging follow-up after acute aortic syndrome: effect of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015;192:111-114.
11. MASON RH, RUEGG G, PERKINS J *et al.* Obstructive sleep apnea in patients with abdominal aortic aneurysms. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011;183:668-674.
12. SARUHARA H, TAKATA Y, USUI Y *et al.* Obstructive sleep apnea as a potential risk factor for aortic disease. *Heart Vessels*, 2012;27:166-173.
13. RAMMOHAN HRS, MURTHY K, PRESSMAN GS. Effects of the Mueller maneuver on aortic area. *Int J Cardiol*, 2014;173:128-129.
14. DRAGER LF, BORTOLOTO LA, FIGUEIREDO AC *et al.* Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007;176:706-712.
15. KITAHARA Y, HATTORI N, YOKOYAMA A *et al.* Effect of CPAP on brachial-ankle pulse wave velocity in patients with OSAHS: an open-labelled study. *Respir Med*, 2006;100:2160-2169.

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

LE DOSSIER

SAOS : ce que le cardiologue doit savoir

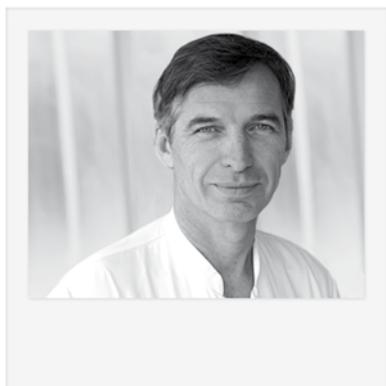
Syndrome d'apnées obstructives du sommeil et rythmologie

RÉSUMÉ : Les relations entre syndrome d'apnées du sommeil (SAS) obstructif et rythmologie sont évidentes. En cas d'arythmies nocturnes (pauses sinusales, arythmies atriales ou troubles du rythme ventriculaire), il faut toujours rechercher un SAS, qui est un facteur favorisant. Sans correction, généralement par PPC (pression positive continue), l'efficacité des traitements de la fibrillation atriale est médiocre, qu'il s'agisse du traitement médical, de la cardioversion ou, de façon encore plus évidente, de l'ablation.

Concernant les pauses ou BAV (blocs atrio-ventriculaires) nocturnes, on les corrigera généralement d'abord par PPC avant d'envisager la stimulation cardiaque.

Pour les troubles du rythme nocturnes des porteurs de défibrillateur, le traitement de l'apnée est également indispensable.

Enfin, certaines prothèses implantables actuelles – stimulateur ou défibrillateur – permettent, par la mesure de l'impédancemétrie transthoracique, de détecter le SAS, ses relations avec les arythmies et d'évaluer l'efficacité du traitement.



→ P. DEFAYE

Unité de Rythmologie et Stimulation cardiaque,
CHU de Grenoble Alpes et Université
Grenoble Alpes, CS 10217, GRENOBLE.

La recherche d'un syndrome d'apnées du sommeil (SAS) est bien souvent utile en cas de troubles du rythme, même en l'absence de plaintes fonctionnelles des patients : la prévalence du SAS est très fréquente chez les patients atteints de troubles du rythme aussi bien auriculaire que ventriculaire et son traitement permet souvent de mieux contrôler les arythmies, parfois de les supprimer. Certains stimulateurs et défibrillateurs, grâce à la mesure de l'impédancemétrie transthoracique, permettent de détecter de façon extrêmement fiable un SAS. En cas de forte suspicion, une simple polygraphie permet de confirmer le diagnostic avant la mise en place du traitement par PPC.

Pourquoi s'intéresser au SAS en cas d'arythmies ?

Le SAS est donc extrêmement fréquent en cardiologie. Nous avons recherché sa

prévalence chez des patients sans aucun symptôme et porteurs d'un stimulateur cardiaque, avec ou sans resynchronisation. Un SAS a été diagnostiqué par polysomnographie dans près de 60 % des cas (*fig. 1*) et près d'un quart des patients étudiés présentait une forme sévère (IAH [index d'apnées-hypopnées] > 30). Nous n'avons pas retrouvé de corrélation significative entre le score clinique d'Epworth et l'IAH au cours de cette étude [1].

De même, pour les porteurs de défibrillateur, une relation a été montrée entre la fréquence des apnées/hypopnées et celle des chocs appropriés et inappropriés [2]. Ces chocs inappropriés sont, pour une part, en relation avec des accès de fibrillation atriale.

Une surmortalité liée à la mort subite nocturne en cas de SAS a été montrée dès 2005 et le traitement du SAS par PPC permet de retrouver un pronostic cardio-



MEDA CONNECTS

Portail web pour les professionnels de santé

La plateforme de services à votre service



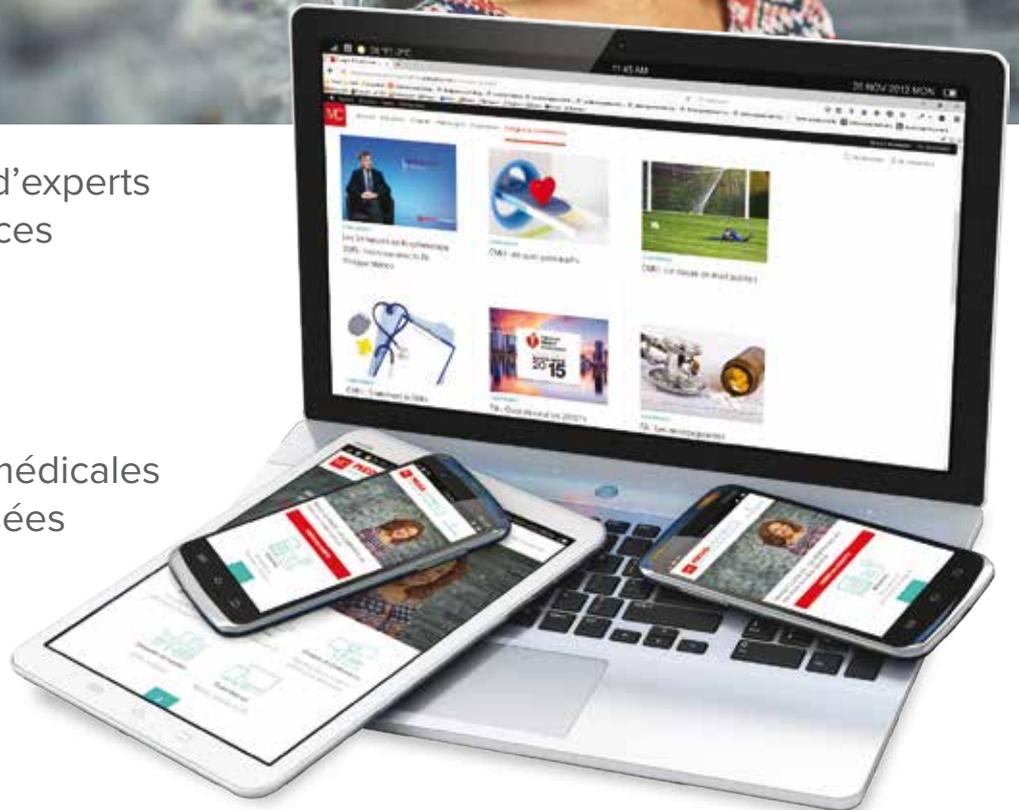
Interviews d'experts
& conférences



Formations
exclusives



Actualités médicales
personnalisées



**INSCRIVEZ-VOUS SUR
www.medaconnects.fr**

LE DOSSIER

SAOS : ce que le cardiologue doit savoir

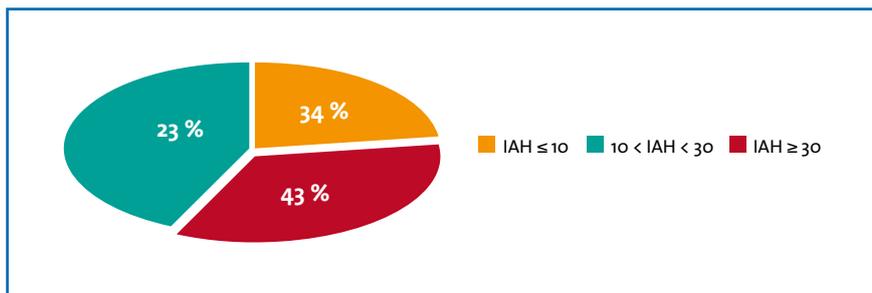


FIG. 1 : Prévalence du SAS chez des patients porteurs de stimulateurs cardiaques et non connus comme ayant une pathologie du sommeil (d'après [1]). IAH : index apnées/hypopnées.

vasculaire équivalent à celui des patients non apnéiques [3].

Mécanismes physiopathologiques des arythmies dans le SAS : modèle de la FA

Le modèle physiopathologique le plus démonstratif est donc la fibrillation auriculaire (FA). Les mécanismes sont multiples et additionnels. D'une part, l'hypercapnie et l'hypoxie induites par le SAS obstructif sont des facteurs pourvoyeurs d'inflammation locale dans l'oreillette et de fibrose, associées à une augmentation du stress oxydatif. Cela a

été démontré sur des modèles animaux de rats chez lesquels des apnées ont été induites [4]. Par ailleurs, l'intrication d'une augmentation de l'activité parasympathique et des influx sympathiques en post-apnée est un facteur initiateur de fibrillation auriculaire.

Le SAS induit une pression intrathoracique négative qui va augmenter la postcharge et la dilatation de l'oreillette gauche avec un étirement des fibres au niveau des veines pulmonaires (*stretch* atrial). De plus, le SAS fait partie des pathologies de surcharge avec l'obésité et l'HTA (hypertension artérielle) non contrôlée, lesquelles participent à la survenue de la FA (fig. 2).

Conséquences rythmiques du SAS

Les troubles du rythme liés au SAS peuvent être atriaux, ventriculaires ou concerner la conduction auriculo-ventriculaire. Guilleminault *et al.* ont publié les premières données sur les relations entre SAS et troubles du rythme en 1983 dans une série historique [5]. Dans cette étude, 48 % des patients d'une cohorte d'apnéiques sévères présentaient des troubles du rythme divers allant des TVNS (tachycardies ventriculaires non soutenues) aux troubles de conduction nocturnes pouvant être sévères (de type pause sinusale ou bloc du 2^e degré).

>>> Bradycardies

Les troubles de la conduction et de la fonction sinusale nocturnes sont extrêmement fréquents en cas de SAS obstructif. En réalisant des enregistrements Holter couplés à la mesure de la pression nasale, nous avons ainsi montré la survenue de pauses sinusales prolongées lors d'apnées et de bradycardies sinusales lors d'hypopnées [6]. Les exemples sont nombreux chez des patients avec ou sans somnolence diurne (fig. 3 et 4).

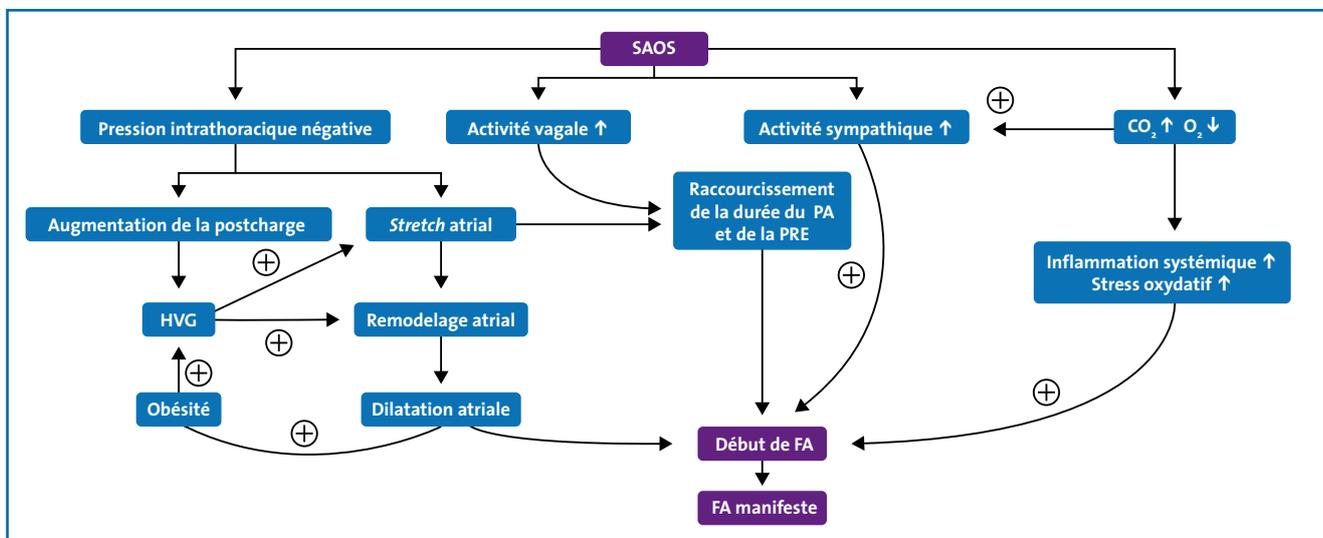


FIG. 2 : Mécanismes physiopathologiques de la FA en cas de SAS obstructif. HVG : hypertrophie ventriculaire gauche; PA : potentiel d'action; PRE : période réfractaire effective.

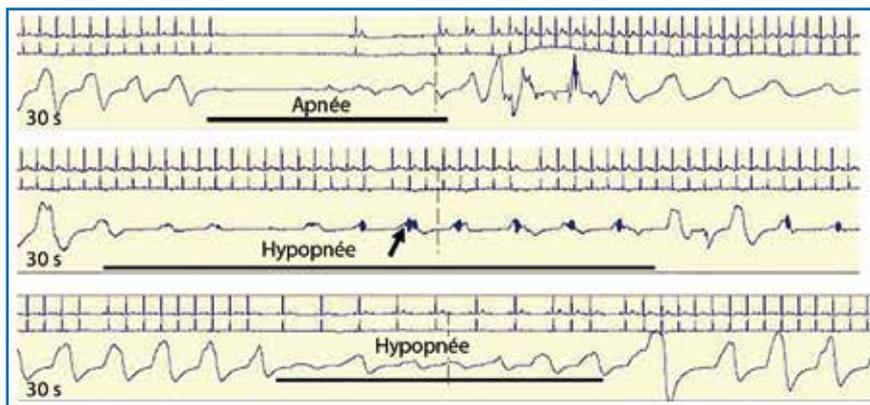


FIG. 3 : Enregistrement Holter couplé à la pression nasale permettant, en haut, de faire le diagnostic de pause sinusale de 8 secondes enregistrée de façon synchrone à une apnée et, en bas, celui d'une bradycardie sinusale à 35/mn pendant une hypopnée.

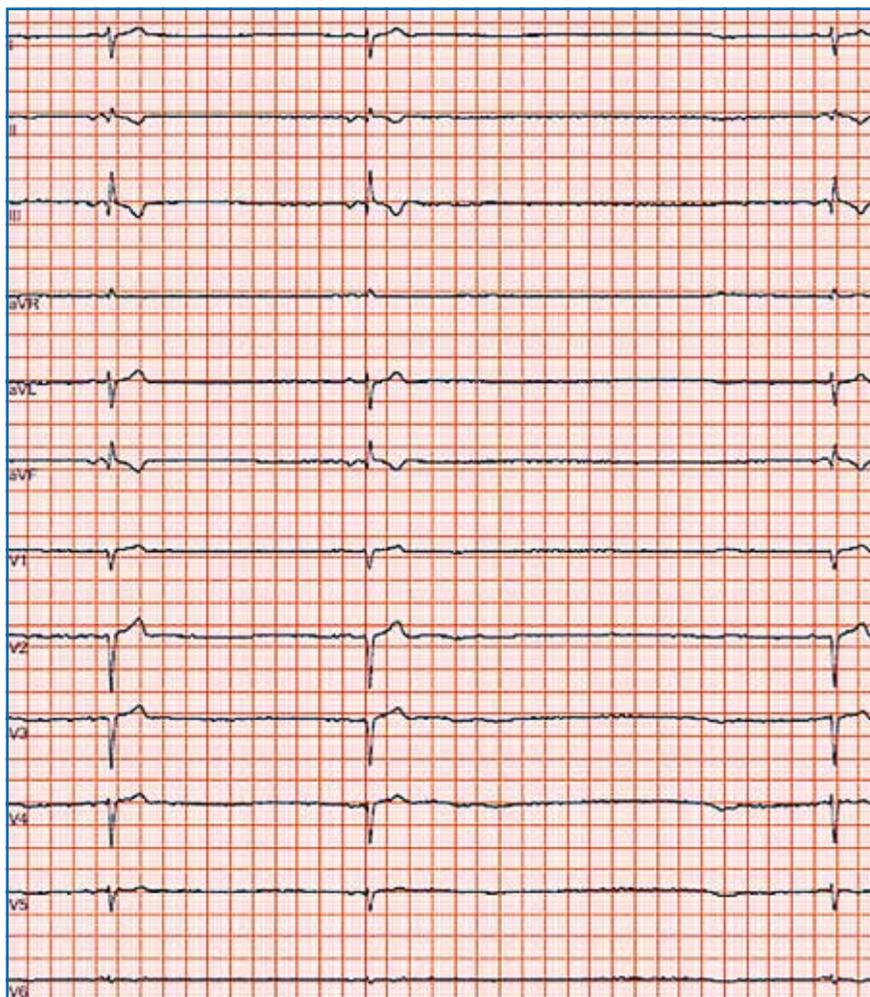


FIG. 4 : Tracé typique d'un patient obèse de 45 ans, avec SAS sévère durant la nuit, chez lequel est réalisé un Holter systématique. Il s'agit d'un conducteur de poids lourd présentant une contre-indication à la conduite.

Le traitement de première intention en cas de troubles de la conduction ou de pauses sinusales asymptomatiques nocturnes est la PPC. Selon les études, les résultats sont inconsistants : le traitement par PPC peut être efficace sur les pauses sinusales et les bradycardies ou parfois se révéler inefficace [7, 8]. En pratique, la recherche d'un SAS obstructif doit être effectuée chez les patients présentant des bradyarythmies ou des pauses sinusales nocturnes. Les bradyarythmies secondaires à un SAS sont à traiter par PPC en première intention. La pose d'un stimulateur n'est à envisager qu'en cas de syncopes ou en l'absence d'amélioration des bradycardies malgré le traitement par PPC. Les recommandations citent également l'efficacité de la resynchronisation cardiaque en cas d'apnées d'origine centrale au cours de l'insuffisance cardiaque [9].

Fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire (FA) est deux fois plus fréquente en cas de SAS que dans la population générale avant 65 ans (**fig. 5**) [10]. Les FA que l'on retrouve sont souvent beaucoup plus complexes. De même, il s'agit plus fréquemment de FA paroxystiques, de FA persistantes, voire de FA permanentes selon que le SAS est modéré ou sévère [11].

1. SAS et traitement de la FA

Les patients ayant des apnées fréquentes répondent moins bien aux différents traitements de la FA, qu'il s'agisse de médicaments, de la cardioversion [12] ou de l'ablation [13]. Il est maintenant démontré, d'une part, que le SAS obstructif sévère est un facteur indépendant de risque de récurrence de FA après ablation et, d'autre part, qu'il est important de le rechercher et de le corriger par PPC avant de réaliser une deuxième procédure.

LE DOSSIER

SAOS : ce que le cardiologue doit savoir

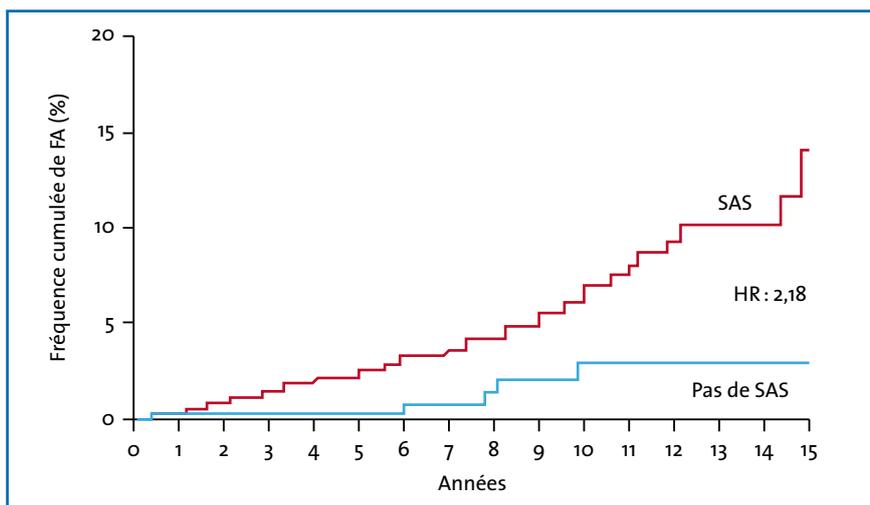


FIG. 5 : Comparaison de la prévalence de la FA avant 65 ans selon l'existence ou non d'un SAS (d'après [10]).

2. CHADS₂-Vasc₂ ou CHADS₂S-Vasc₂ ?

La prévalence du SAS est de 50 à 90 % dans les semaines qui suivent un AVC (accident vasculaire cérébral). Le SAS majore le risque d'AVC et, plus il est sévère, plus le risque augmente : chaque augmentation d'un point de l'index apnéique accroît de 6 % le risque d'AVC chez l'homme [14]. Les patients apnéiques ayant eu un AVC ont beaucoup plus de risques de présenter une FA. Certains auteurs proposent donc de compléter le score CHADS₂ avec l'item SAS : ce "S" supplémentaire pourrait avoir la même pondération que l'âge, l'HTA, le diabète et l'insuffisance cardiaque. En tout cas, il doit être intégré aux facteurs modulateurs quand le score de CHADS₂-Vasc est bas afin de faire pencher la décision de traitement vers l'anticoagulation.

Arythmies ventriculaires

En cas de SAS, le risque de troubles du rythme ventriculaire est majoré pendant la nuit : TV (tachycardies ventriculaires) non soutenues, extrasystoles, bigéminisme, quadrigéminisme. La correction des apnées par PPC permet de réduire la fréquence des extrasystoles. En cas d'arythmie nocturne chez un porteur

de défibrillateur, on doit toujours rechercher un SAS car il peut s'agir d'un facteur favorisant de TV.

Détection du SAS par les prothèses cardiaques

Le diagnostic de SAS par la polysomnographie a ses limites (pas assez de centres du sommeil ou listes d'attente, coût encore élevé) et l'utilisation des mémoires des prothèses implantées (stimulateur et défibrillateur) pour le dépistage est une solution dans une population où la prévalence est importante.

1. Principe

On utilise le capteur d'impédance transthoracique pour calculer les amplitudes respiratoires successives et détecter les pauses. Celles-ci sont définies comme un intervalle de 10 secondes entre deux cycles respiratoires ; une réduction de ventilation est significative en cas de diminution de 50 % par rapport au cycle précédent pendant au moins 10 secondes (fig. 6). Un index RDI (*Respiratory disturbance index*) a été défini : nombre de pauses + nombre de réductions/nombre d'heures de sommeil.

2. Validation

L'algorithme de détection du SAS par un stimulateur cardiaque a évolué et a été validé par une étude multicentrique (DREAM) en comparaison à la polysomnographie : la prévalence élevée du SAS dans cette population est confirmée (78 %), le seuil de RDI de 20 apnées-hypopnées/heure est optimal pour définir un SAS avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité.

3. Conduite à tenir

Quand un patient est régulièrement au-dessus du seuil (RDI > 20/h), le SAS doit être confirmé par une polysomnographie ou une polygraphie avant la mise en

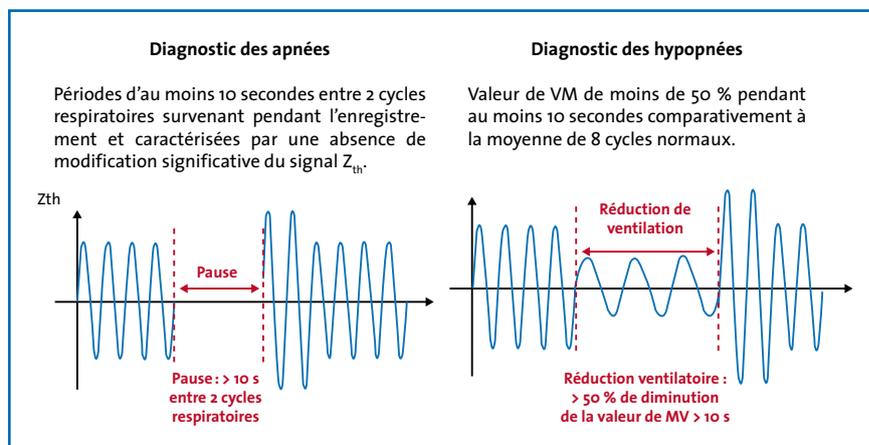


FIG. 6 : Détection des anomalies du sommeil par le stimulateur cardiaque. VM : ventilation-minute.

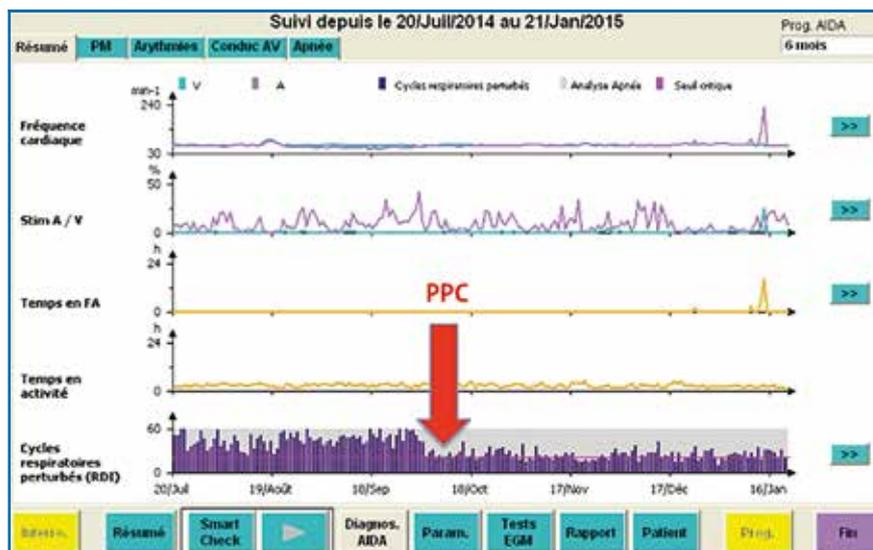


FIG. 7 : Diagnostic d'un SAS sévère avec efficacité du traitement par PPC après implantation d'un stimulateur pour troubles de conduction sévères syncopaux (stimulateur Sorin Reply).

route d'un traitement par PPC. Quand, au contraire, le patient est constamment en dessous de ce seuil, le risque de SAS est très faible et la surveillance peut être poursuivie avec le dispositif seul. Pour les patients dépassant le seuil de façon inconstante, des explorations complémentaires peuvent être utiles : questionnaires de dépistage, oxymétrie nocturne, polygraphie. L'algorithme permet un suivi sur plusieurs mois et l'évaluation de l'efficacité du traitement. En cas de réapparition des apnées sous PPC, une mauvaise observance peut être suspectée mais aussi une composante centrale du SAS en plus du phénomène obstructif (fig. 7).

Conclusion

Il est de plus en plus évident que le SAS obstructif est associé à une grande diversité de troubles du rythme cardiaque, dont la mort subite. La fibrillation auriculaire est beaucoup plus fréquente en cas de SAS et les traitements, qu'ils soient médicamenteux ou interventionnels, sont bien moins efficaces. L'association entre SAOS et AVC peut être due en partie à cette incidence supérieure de la FA.

Le traitement par PPC permet très souvent de réduire et même parfois de supprimer les arythmies ; il améliore l'efficacité des traitements antiarythmiques et de l'ablation de la FA. Enfin, le SAS devrait être systématiquement dépisté chez les patients présentant des troubles du rythme cardiaque, notamment avant les procédures d'ablation car c'est un facteur indépendant de risque d'échec.

Bibliographie

- GARRIGUE S, DEFAYE P, PEPIN JL *et al.* High prevalence of Sleep Apnea Syndrome in patients with long-term pacing: The European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation*, 2007;115:1703-1709.
- BITTER T, WESTERHEIDE N, PRINZ C *et al.* Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*, 2011;32:61-74.
- MARIN JM, CARRIZO SJ, VICENTE E *et al.* Long term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep-apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*, 2005;365:1046-1053.
- IWASAKI YK, KATO T, XIONG F *et al.* Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:2013-2023.
- GUILLEMINAULT C, CONNOLLY SJ, WINCKLE RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*, 1983;52:490-494.
- PÉPIN JL, DEFAYE P, VINCENT E *et al.* Sleep apnea diagnosis using an ECG Holter device including a nasal pressure (NP) recording: validation of visual and automatic analysis of nasal pressure versus full polysomnography. *Sleep Med*, 2009;10:651-656.
- SIMANTIRAKIS E, SCHIZA SI, MARKETOU ME *et al.* Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long term evaluation using an insertable loop recorder. *Eur Heart J*, 2004;25:1070-1076.
- CRAIG S, PEPPERELL JC, KOHLER M *et al.* Continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea reduces resting heart rate but does not affect dysrhythmias: a randomised controlled trial. *J Sleep Res*, 2009;18:329-336.
- 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *Circulation*, 2013;127:e283-e352.
- VERRIER RL, JOSEPHSON ME. Impact of sleep on arrhythmogenesis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009;2:450-459.
- STEVENSON IH, TEICHTAHL H, CUNNINGTON D *et al.* Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J*, 2008;29:1662-1669.
- KANAGALA R, MURALI NS, FRIEDMAN PA *et al.* Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*, 2003;107:2589-2594.
- MATELLO M, NADAL M, TAMBORERO D *et al.* Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe obstructive sleep apnoea patients. *Europace*, 2010;12:1084-1089.
- REDLINE S, YENOKYAN G, GOTTLIEB DJ. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010;182:269-277.
- DEFAYE P, DE LA CRUZ I, MARTI-ALMORE J *et al.* A pacemaker transthoracic impedance sensor with an advanced algorithm to identify severe sleep apnea: The DREAM European study. *Heart Rhythm*, 2014;11:842-848.

L'auteur a déclaré être investigateur principal de l'étude DREAM avec dons de recherche de Livanova.

LE DOSSIER

SAOS : ce que le cardiologue doit savoir

PPC dans l'HTA résistante chez le patient apnéique

RÉSUMÉ : Épidémiologiquement, il existe un lien fort entre hypertension artérielle (HTA) résistante et syndrome d'apnées du sommeil (SAS) qui justifie la recherche de cette association morbide de manière systématique dans le cadre du bilan étiologique ou diagnostique de ces deux entités.

La prise en charge de l'HTA résistante peut améliorer le SAS (par effet de la perte de poids, du contrôle de la pression artérielle) et, inversement, la prise en charge du SAS peut améliorer certains aspects de l'HTA résistante. Les données des essais montrent que la PPC (pression positive continue) réduit modestement la pression artérielle (PA) mais que le bénéfice porte davantage sur les symptômes de la somnolence. Ces effets presseurs modestes dépendent de l'observance des patients et, à ce jour, aucun bénéfice sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a été rapporté chez des hypertendus résistants dans des essais bien conçus avec une méthodologie robuste.



→ **A. PATHAK¹, B. GARDINI²,
A. ARANDA², G. ROSEY⁵,
T. GUIRAUD⁴, D. ATTIAS¹**
au nom de **i-REST**
(innovation Recherche
Enseignement Sommeil
Toulouse)

¹ Clinique Pasteur, TOULOUSE.

² Service ORL, Clinique Sarrus Teinturiers, TOULOUSE.

³ Clinique de l'Union, SAINT-JEAN.

⁴ Clinique Cardiocéan, Centre de Réadaptation cardiaque, PUILBOREAU.

⁵ Clinique du Parc, TOULOUSE.

Il est désormais établi que le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est non seulement un facteur de risque de maladie cardiovasculaire mais aussi une cause fréquente d'hypertension artérielle (HTA). Ces relations sont influencées par la sévérité du syndrome d'apnées du sommeil et expliquent que la présence d'un SAOS identifie des patients à haut risque de morbidité et mortalité cardiovasculaire [1]. Pour cette raison, le bilan d'une HTA résistante doit comporter la recherche d'un SAOS qui reste une cause curable de l'HTA. Cependant, l'intérêt d'un traitement par PPC (pression positive continue) de ce SAOS au cours d'une HTA résistante fait débat : aux effets presseurs modestes, il faut ajouter la difficulté pour les patients d'être observants à la PPC, les limites méthodologiques de certains essais et la publication plus récente d'essais négatifs.

diovasculaire qui fait le lit de l'HTA mais aussi de l'atteinte des organes cibles de l'HTA. Ainsi, l'activation du système nerveux sympathique et le retrait du tonus vagal contribuent à des effets hémodynamiques délétères qui sont potentialisés par les effets pro-inflammatoires, endothéliaux et métaboliques du SAS. Ces effets physiopathologiques expliquent en partie la raison pour laquelle le SAS entretient ou aggrave une HTA et le fait que son traitement puisse avoir un intérêt pour les patients hypertendus résistants à court et moyen terme, tant sur le plan presseur que sur celui des conséquences de l'HTA en termes d'atteintes d'organes ou de survenue d'événements (**fig. 1**).

Effets de la PPC sur la pression artérielle et dans l'HTA légère à modérée

Les effets de la PPC sur le niveau tensionnel restent modestes. L'ensemble des études montre une action sur la pression artérielle qui dépend de l'intensité

Physiopathologie

Le SAS obstructif entraîne, par l'hypoxie répétée, une réponse végétative et car-

► 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 Mitry Mory. **DISTRIBUTEUR :** RCP Santé, 13 rue Camille Desmoulins 92130 Issy-les-Moulineaux, 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

SAOS : ce que le cardiologue doit savoir

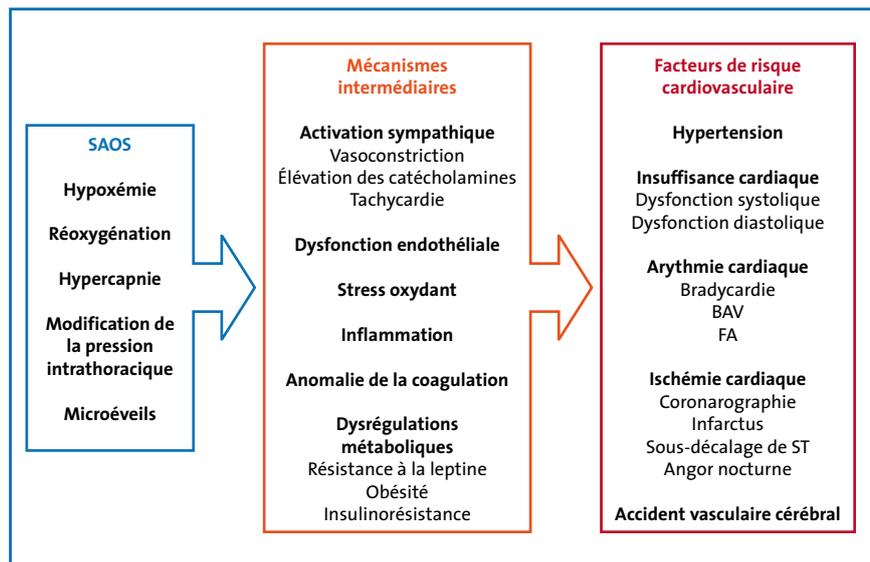


FIG. 1 : Mécanismes physiopathologiques du SAS obstructif.

de la somnolence diurne, du niveau de la pression basale et de l'observance thérapeutique. Ces effets suggèrent un intérêt potentiel dans l'HTA résistante.

Études observationnelles au cours des HTA résistantes

L'une des premières études suggérant l'intérêt de la PPC au cours de l'HTA résistante porte sur une population restreinte de patients (11 sujets) [2] mais rapporte, dès la première nuit de traitement, une réduction significative non seulement de la pression artérielle (PA) mais aussi de la fréquence cardiaque (FC). Cela s'explique en partie par une amélioration du fonctionnement de la boucle baroréflexe avec une augmentation du tonus vagal à destinée cardiaque. Le suivi à 2 mois de cet échantillon confirme le maintien de la baisse tensionnelle nocturne (-9/-8 mmHg) mais également diurne de près de 14 mm pour la pression artérielle systolique (PAS) et donc des 24 heures (-11/6 mmHg). Ces données sont confirmées par d'autres études observationnelles qui retrouvent des baisses de la PA du même ordre mais sur des périodes de suivi plus longues

(pouvant aller jusqu'à 1 an) et accompagnées parfois d'une réduction du nombre ou de la dose des médicaments antihypertenseurs [3].

Plus récemment, Witkowski *et al.* montrent que la dénervation rénale est associée à une amélioration de l'index d'apnées-hypopnées (IAH) déterminé avant, puis 3 et 6 mois après la procédure, le bénéfice portant sur 8 des 10 patients traités [4]. Ces études observationnelles souffrent des écueils classiques sur le plan méthodologique, se caractérisent par l'absence de bras contrôle et de la mesure des effets avant/après, mais identifient un signal suggérant que la prise en charge du SAS peut réduire les chiffres de PA et, inversement, que la prise en charge de l'HTA, qu'elle soit pharmacologique ou non, peut améliorer la sévérité du SAS.

Essais randomisés et méta-analyse évaluant la PPC dans l'HTA résistante

Plusieurs essais randomisés comportant un suivi de près de 6 mois ont été menés [5-8] et leurs conclusions collectives pré-

sentées dans des méta-analyses récentes [9]. Ainsi, les auteurs d'un essai espagnol ont randomisé des patients hypertendus résistants ayant un SAS modéré (IAH > 15/h) en deux bras, traitement standard vs traitement standard + PPC. Le suivi à 3 mois par la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) montre une baisse significative de la pression artérielle diastolique (PAD) des 24 heures (-4,9 ± 6,4 vs 0,1 ± 7,3 mmHg; p = 0,027). Ce bénéfice était d'autant plus important que les patients étaient observants à la PPC. Ainsi, au-delà d'un seuil d'observance de 5,8 h/nuit, le bénéfice de la baisse tensionnelle s'étendait à la PAD de jour et aux chiffres de PA des 24 heures. Fait notable, dans le groupe PPC, on observait également une augmentation de plus de 50 % du nombre de patients récupérant un profil jour/nuit normal (c'est-à-dire avec un *dip* de la pression artérielle significatif) [7].

Une étude brésilienne confirmait ces observations, mais en incluant des patients plus sévères sur le plan de l'HTA résistante (en termes de nombre de médicaments antihypertenseurs) et du SAS avec un IAH proche de 29/h associé à des symptômes, sur la base du questionnaire d'Epworth. Dans cette étude, le suivi par MAPA était à 6 mois contre 3 dans l'essai ancillaire espagnol. Sur la base d'une méthodologie identique à celle de l'étude précédente, à savoir randomisation en deux bras (traitement médical vs traitement médical + PPC), on retrouve une diminution significative de la PA de jour en MAPA dans le groupe PPC [8].

Les deux études précédentes souffraient de l'absence, dans le bras contrôle, d'une intervention placebo, dite *sham*, et d'une standardisation du traitement antihypertenseur. C'est dans une étude publiée en 2013 que Litvin *et al.* [5] ont utilisé cette approche au cours d'un essai dans lequel 44 patients porteurs d'une HTA résistante et souffrant d'apnées du sommeil sévères (IAH > 30) étaient

randomisés dans un bras PPC efficace (pressions entre 4 et 15 cm d'H₂O) et un bras dans lequel la PPC était utilisée de manière inefficace (pression < 4 cm d'H₂O), et ce pendant 3 semaines. À cette intervention standard était ajoutée une procédure de traitement croisé (*cross-over*) pour la PPC, autrement dit selon laquelle chaque individu devient son propre témoin et a reçu alternativement la PPC efficace et la PPC *sham*. Dans cet essai, le traitement efficace par PPC a entraîné non seulement une réduction de la PA de consultation à la MAPA, mais aussi une diminution de la PA centrale et de la vitesse de l'onde de pouls, confortant l'effet bénéfique d'une PPC dans le contrôle de la PA chez des hypertendus résistants. Ces effets ont été confirmés dans d'autres études [10] ou sur d'autres paramètres comme les taux d'aldostérone plasmatique [6].

Enfin, la méta-analyse d'Iftikhar *et al.* [9], réalisée à partir d'essais randomisés contrôlés et d'études observationnelles, confirme que, dans l'HTA résistante, la PPC entraîne effectivement une baisse significative de la PA. De manière globale, ce bénéfice retrouvé en *poolant* les données de six études est de -7,2/-4,99 mm pour la PAS/PAD des 24 heures en MAPA. Cet effet est minoré mais reste significatif si on prend en compte uniquement les essais randomisés contrôlés (-6,74 /-5,94 mmHg). Il y avait dans cette analyse une corrélation entre la compliance à la PPC et l'intensité de la baisse tensionnelle mais, en revanche, aucune relation avec les signes de somnolence diurne.

PPC et essais de morbi-mortalité CV

Deux essais ont marqué la communauté cardiologique au cours des derniers mois.

>>> Le premier est l'essai SERVE-HF [11], qui montre que la ventilation auto-

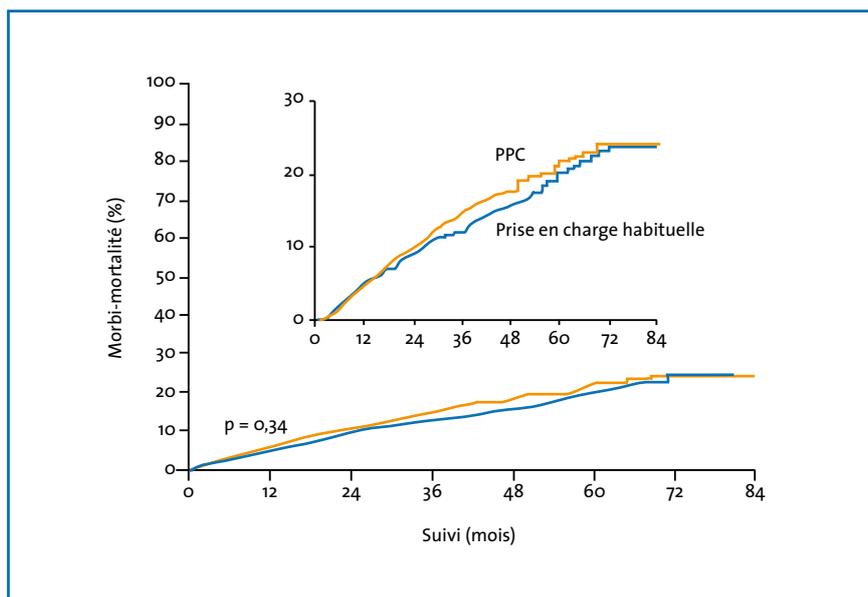


FIG. 2 : Effets de la PPC sur la morbi-mortalité CV dans l'essai SAVE (d'après [12]).

asservie chez des sujets porteurs d'une dysfonction ventriculaire gauche et d'un SAS central ne réduit pas le risque d'événement et augmente même la mortalité des patients traités par ce mode de ventilation. Plus de 40 % des patients de cet essai avaient une cardiopathie non ischémique susceptible d'être le stigmate d'une HTA résistante, de même les patients ayant une cardiopathie ischémique ont pu eux aussi être des hypertendus résistants. En pratique, si des patients hypertendus résistants ont une dysfonction ventriculaire gauche systolique avec SAS central, il faut désormais proscrire la ventilation auto-asservie (mais cela reste une extrapolation des données de l'essai SERVE-HF).

>>> Le second essai, dit SAVE [12] (fig. 2) a évalué l'intérêt de la PPC chez des sujets ayant fait un accident coronarien ou cérébrovasculaire dans le but de prévenir la morbi-mortalité cardiovasculaire (CV). Ces sujets présentaient un SAS modéré tant en intensité que sur le plan de la somnolence diurne. L'essai s'est révélé négatif. Le suivi tensionnel ne montre aucun effet à type de baisse de la PA. Là encore, plus de 78 % des

patients étaient hypertendus : on peut donc imaginer que des hypertendus résistants était aussi inclus dans l'essai. La négativité des résultats peut s'expliquer par la faible adhésion à la PPC au cours du temps (passé de 4,4 à 3,2/h) et par un recrutement des patients qui n'a pas recouru aux techniques classiques d'évaluation du SAS (polygraphie [PG] ou polysomnographie [PSG]) mais à l'enregistrement de l'oxymétrie nocturne. En pratique, chez un hypertendu résistant, coronarien ou ayant fait un accident vasculaire cérébral (AVC), le recours à la PPC pour un SAS modéré, non symptomatique, ne doit pas être proposé pour améliorer le contrôle tensionnel.

Conclusion

L'HTA résistante doit faire rechercher un SAS par une technique appropriée. Le recours à la PPC a un effet modeste sur le contrôle de la pression artérielle, quel que soit le mode de mesure, tant sur la pression de jour que de nuit. L'efficacité de la PPC est d'autant plus marquée que l'adhésion est importante, et ce quels que soient les symptômes.

LE DOSSIER

SAOS : ce que le cardiologue doit savoir

Bibliographie

1. KENDZERSKA T, GERSHON AS, HAWKER G *et al.* Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a decade-long historical cohort study. *PLoS Med*, 2014;11:e1001599
2. LOGAN AG, PERLIKOWSKI SM, MENTE A *et al.* High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*, 2001;19:2271-2277.
3. DERNAIKA TA, KINASEWITZ GT, TAWK MM. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*, 2009;5: 103-107.
4. WITKOWSKI A, PREJBISZ A, FLORCZAK E *et al.* Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension*, 2011;58:559-565.
5. LITVIN AY, SUKMAROVA ZN, ELFIMOVA EM *et al.* Effects of PPC on “vascular” risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag*, 2013;9:229-235.
6. LLOBERES P, LOZANO L, SAMPOL G *et al.* Obstructive sleep apnoea and 24-h blood pressure in patients with resistant hypertension. *J Sleep Res*, 2010;19:597-602.
7. LOZANO L, TOVAR JL, SAMPOL G *et al.* Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens*, 2010;28:2161-2168.
8. PEDROSA RP, DRAGER LF, GONZAGA CC *et al.* Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*, 2011;58:811-817.
9. IFTIKHAR IH, VALENTINE CW, BITTENCOURT LR *et al.* Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertens*, 2014;32:2341-2350.
10. MARTÍNEZ-GARCÍA MA, CAPOTE F, CAMPOS-RODRÍGUEZ F. Spanish Sleep Network. Effect of PPC on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*, 2013;310:2407-2415.
11. COWIE MR, WOEHRLE H, WEGSCHEIDER K *et al.* Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*, 2015;373:1095-2105.
12. McEVOY RD, ANTIC NA, HEELEY E *et al.* SAVE Investigators and Coordinators. PPC for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*, 2016;375:919-931.

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

Toute l'équipe de *Réalités Cardiologiques*
vous souhaite une belle et heureuse année

2017

LE DOSSIER

SAOS: ce que le cardiologue doit savoir

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Complications vasculaires émergentes du SAOS

- ↳ Le SAOS est une pathologie très fréquente, souvent présente chez les patients cardiovasculaires ou métaboliques.
- ↳ Le SAOS favorise la constitution de lésions artérielles (athérome, augmentation de la rigidité artérielle, dysfonction endothéliale) et ce d'autant plus qu'il est sévère.
- ↳ Plusieurs études ont montré une relation étroite entre SAOS et pathologie aortique (dilatation, anévrisme, DA).
- ↳ Parmi les mécanismes explicatifs de la dilatation aortique liée au SAOS, la présence d'épisodes répétés de variations brusques de la pression transmurale de la paroi de aortique pourrait jouer un rôle majeur.
- ↳ Il est souhaitable qu'une dilatation de l'aorte soit recherchée par écho-Doppler chez tout patient porteur d'un SAOS, comme il est souhaitable qu'un SAOS soit recherché chez tout patient ayant une pathologie aortique.

Syndrome d'apnées obstructives du sommeil et rythmologie

- ↳ Le SAS et la rythmologie sont un modèle physiopathologique parfaitement démontré et le traitement par PPC est partie prenante du traitement des arythmies avec une efficacité avérée sur la diminution des troubles du rythme.
- ↳ La prévalence du SAS est très importante en cas d'arythmie (60 %), même en l'absence de symptômes en relation avec le sommeil.
- ↳ Les pauses sinusales nocturnes parfois prolongées ainsi que les BAV nocturnes sont souvent en rapport avec un SAS et le premier traitement est la PPC.
- ↳ Le dépistage d'un SAS obstructif avant ablation peut être très utile car le traitement par PPC va diminuer le risque de récurrence.
- ↳ Le traitement du SAS va diminuer le nombre de chocs appropriés ou inappropriés des porteurs de défibrillateur.

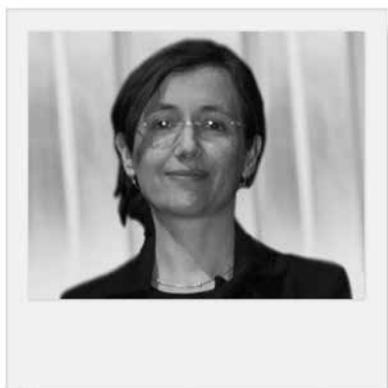
PPC dans l'HTA résistante chez le patient apnéique

- ↳ La PPC dans l'HTA résistante ne doit pas être prescrite simplement pour améliorer le contrôle de la pression artérielle puisque les effets sur la pression artérielle, quels que soient les modes de mesure, restent significatifs mais modestes (maximum 6 à 7 mmHg pour la PAS et la PAD).
- ↳ Le bénéfice dépend de l'adhésion à la PPC. On considère qu'une adhésion nocturne d'au moins 4 heures/j est nécessaire pour observer un bénéfice tant sur la PA de nuit que de jour.
- ↳ La prescription d'une PPC est d'autant plus justifiée que les patients présentent un SAS sévère en intensité et compliqué par des signes de somnolence diurne.
- ↳ La prise en charge de la PPC dans l'HTA résistante n'a pas été évaluée sur la réduction de la morbi-mortalité.

Qu'est-ce qu'un pannus et comment le suspecter en échographie ?

RÉSUMÉ : Le diagnostic final de pannus sera fait par le chirurgien et confirmé par l'anatomopathologiste. Néanmoins le diagnostic préopératoire est indispensable pour adapter la conduite à tenir thérapeutique et notamment différencier un pannus d'une thrombose de prothèse.

Les données cliniques et l'analyse fine de l'évolution au cours du temps des paramètres écho-Doppler de la prothèse associées aux données de l'ETO (échographie transœsophagienne), voire de l'ETO 3D, permettront d'avancer dans la démarche diagnostique et d'orienter la conduite à tenir thérapeutique.



→ **H. THIBAULT**

Université Claude Bernard Lyon 1,
Inserm U886,
Laboratoire d'échocardiographie,
Hôpital Cardiologique Louis Pradel,
LYON.

Le diagnostic final de pannus sur prothèse est réalisé par le chirurgien et confirmé par l'examen anatomopathologique. En effet, le pannus correspond à une excroissance fibreuse péri-annulaire (prolifération fibroblastique et dépôts de collagène) réduisant la surface effective de la prothèse, qui peut conduire à une sténose ou obstruction acquise de prothèse. Le diagnostic clinique et échographique est parfois difficile, et nécessitera de confronter l'histoire du patient et l'évolution des paramètres échographiques de la prothèse au cours du temps.

Éléments cliniques pouvant orienter vers le diagnostic de pannus sur prothèse

Classiquement, le pannus peut survenir sur prothèse biologique ou mécanique. Il semble se développer plus souvent sur les prothèses mécaniques en position aortique que mitrale [1]. Le développement de pannus survient plus fréquemment sur des prothèses à disque

basculant que sur des prothèses à double ailette [2] et, de ce fait, sa fréquence tend à diminuer. En effet, sur les séries chirurgicales, il semble que l'incidence de survenue de pannus sur prothèse à double ailette (SJM) soit de l'ordre de 0,03-0,14 %/patients par an [3].

Cliniquement et échographiquement, le pannus s'exprimera le plus souvent par une obstruction acquise évoluant progressivement sur la prothèse. Comparée à la thrombose de prothèse, cette obstruction survient plus tardivement, plutôt à partir de 10 ans d'évolution postopératoire (**fig. 1**) [4]. Il faut garder à l'esprit que pannus et thrombus peuvent bien évidemment être associés.

Les éléments cliniques à prendre en compte seront donc la date d'implantation de la prothèse, le type et la taille de la prothèse, l'apparition et la rapidité d'installation des symptômes (dyspnée, malaise à l'effort), l'équilibre de l'anticoagulation actuelle et les semaines précédentes (en cas de prothèse mécanique).

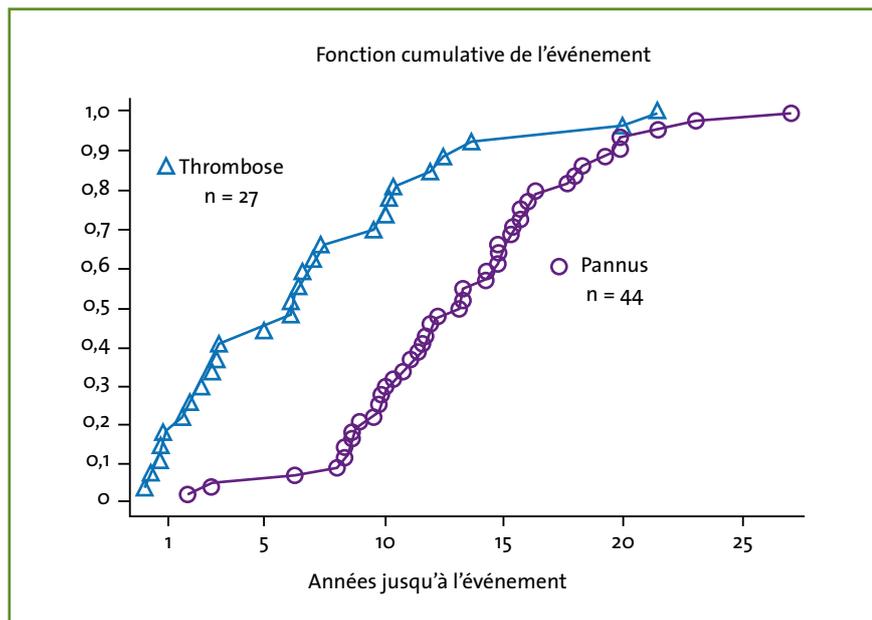


Fig. 1 : Graphique montrant le nombre d'événements cumulés au cours du suivi de 2 680 patients porteurs d'une valve mécanique de 1979 à 1997 (d'après [4]).

Éléments échographiques pouvant orienter vers le diagnostic de pannus sur prothèse

1. Diagnostic échographique de sténose ou obstruction acquise de prothèse

La plupart du temps, la survenue d'un pannus sur prothèse s'exprimera par l'apparition progressive de signe échographique de sténose, voire d'obstruction de prothèse valvulaire. Comme cela est recommandé par les sociétés savantes, il est donc important de connaître les données échographiques, anatomiques et hémodynamiques de base de la prothèse. Idéalement, celles-ci sont obtenues 1 mois après la chirurgie [5]. Le suivi clinique cardiologique recommandé est annuel. Le suivi échographique, en l'absence de symptômes cliniques, est une échocardiographie tous les 3 ans en cas de prothèse mécanique (hors grossesse et difficulté d'anticoagulation, qui justifie un suivi plus rapproché) et une échographie annuelle à partir de 5 ans

postopératoire en cas de bioprothèse. Il est important d'expliquer au patient la nécessité de conserver les données échographiques – surtout hémodynamiques – de la prothèse. Bien évidemment, l'apparition de symptômes ou de complications doit faire réaliser en urgence une échocardiographie transthoracique et, en fonction des résultats, d'autres investigations (radiocinéma des valves, ETO, scanner cardiaque...).

Les informations cliniques telles que la taille, le poids, l'indice de surface corporelle, ainsi que la tension artérielle et

la fréquence cardiaque au moment de l'échocardiographie, seront importantes à prendre en compte dans l'interprétation des données échocardiographiques. De même, l'existence d'éléments susceptibles d'être à l'origine d'un hyperdébit (anémie, hyperthyroïdie...) aidera à l'interprétation de l'apparition d'un gradient élevé inhabituel sur la prothèse.

L'imagerie de la prothèse s'intéressera au mouvement des éléments mobiles, à la présence d'échos de densité anormale ou de calcification sur les différents constituants de la prothèse. L'analyse Doppler étudiera la vitesse, le gradient moyen et la surface effective de la prothèse, l'existence de fuite. Il sera important, en parallèle, d'évaluer la taille et la fonction ventriculaire gauche et droite, d'analyser les autres valves, d'estimer le débit cardiaque et d'évaluer les pressions pulmonaires.

Les données permettant le suivi des patients porteurs de valves mécaniques mitrales ou aortiques et, le cas échéant, le diagnostic de sténose ont bien été résumées dans les recommandations de la Société Américaine d'Échocardiographie [5]. Le **tableau I** résume les paramètres échographiques évocateurs d'une sténose sur les prothèses mécaniques en position mitrale. Notez bien l'intérêt d'étudier le rapport intégrale temps-vitesse (ITV) prothèse mitrale/ITV sous-aortique qui permet de prendre en compte le débit cardiaque. Le **tableau II** rapporte les paramètres échographiques

Paramètre	Normal	Sténose possible	Sténose significative
Pic de vélocité E (m/s)	< 1,9	1,9-2,5	≥ 2,5
Gradient moyen (mmHg)	≤ 5	6-10	> 10
ITV prothèse mitrale/ITV sous-aortique	< 2,2	2,2-2,5	> 2,5
Surface effective (cm ²)	≥ 2	1-2	< 1
PHT (temps de demi-pression, ms)	< 130	130-200	> 200

TABLEAU I : Paramètres Doppler normaux ou évocateurs de sténose de prothèse valvulaire mitrale (traduction des recommandations 2009 de la Société Américaine d'Échocardiographie [d'après 5]).

REVUES GÉNÉRALES

Échocardiographie

Paramètre	Normal	Sténose possible	Sténose significative
Pic de vélocité (m/s)	< 3	3-4	> 4
Gradient moyen (mmHg)	< 20	20-35	> 35
Indice de perméabilité	≥ 0,3	0,25-0,29	< 0,25
Surface effective (cm ²)	> 1,2	0,8-1,2	< 0,8
Contour du jet Doppler continu transprothétique	Triangulaire, pic précoce	Triangulaire à intermédiaire	Arrondi, contour symétrique
Temps d'accélération (ms)	< 80	80-100	> 100

TABLEAU II : Paramètres Doppler normaux ou évocateurs de sténose de prothèse valvulaire aortique (traduction des recommandations 2009 de la Société Américaine d'Échocardiographie [d'après 5]).

évocateurs d'une sténose sur prothèse mécanique en position aortique.

2. Diagnostic étiologique

Finalement, la plupart du temps, le diagnostic étiologique va correspondre au diagnostic différentiel entre pannus et thrombose de prothèse. En effet, à l'inverse du *mismatch*, le pannus constitue une sténose acquise. Devant une obstruction acquise de prothèse valvulaire, la démarche de diagnostic différentiel entre pannus et thrombus doit être systématique, puisque la prise en charge des patients sera, bien évidemment, différente en fonction de ce diagnostic [6, 7].

Associée à l'échocardiographie transthoracique, toute suspicion de sténose de prothèse devra faire réaliser un radiocinéma des valves (en cas de prothèse mécanique) et une échographie transœsophagienne.

Comme nous l'avons dit précédemment, la présentation clinique et la cinétique d'évolution des données de l'échographie de la prothèse permettront une orientation diagnostique entre pannus et thrombus. Les données de l'ETO pourront également, dans certains cas (notamment en cas de prothèse mitrale), permettre d'avancer dans ce diagnostic différentiel. Classiquement, la présence d'un pannus se caractérise par la présence de petits échos denses (qui ne sont pas systématiquement retrouvés) et souvent un respect du jeu des ailettes

(même si un blocage d'ailette peut survenir tardivement) [1, 6]. L'échographie 3D transœsophagienne peut, dans certains cas, permettre la visualisation directe du pannus sur le versant auriculaire de la prothèse mitrale (**fig. 2**), lequel apparaîtra sous la forme d'un épaissement péri-annulaire réduisant la surface effective de la prothèse [8].

À l'inverse, la thrombose de prothèse s'associera le plus souvent à la présence de contraste spontané, voire à la visualisation directe de thrombus dans

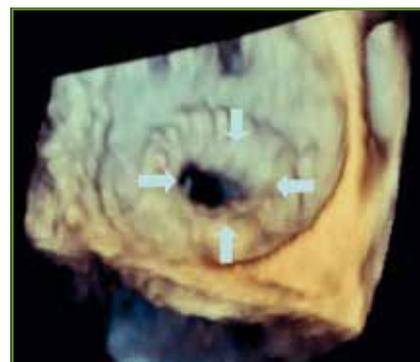


FIG. 2 : Vue ETO 3D (face auriculaire) d'un pannus sur une prothèse en position mitrale. Image arrêtée d'ETO 3D (réalisée par le Dr Barthelet, laboratoire d'échocardiographie, Hôpital Louis Pradel, Lyon); les flèches indiquent le pannus qui touche le côté auriculaire de l'anneau prothétique et réduit l'orifice fonctionnel.

l'auricule gauche et/ou sur la prothèse. Les thrombi correspondent à des masses généralement de grande taille et plutôt hypoéchogènes. Le **tableau III** résume les éléments orientant vers un thrombus ou vers un pannus à prendre en compte devant le diagnostic d'obstruction de prothèse.

	Thrombus	Pannus
Présentation clinique	<ul style="list-style-type: none"> ● Aiguë ● Anticoagulation inefficace (actuelle ou dans les semaines précédentes) ● Accident embolique cérébral ou périphérique 	<ul style="list-style-type: none"> ● Progressive ● Survenue tardive par rapport à la chirurgie
Type de prothèse	<ul style="list-style-type: none"> ● Prothèse mécanique >> prothèse biologique ● Prothèse mitrale > prothèse aortique 	<ul style="list-style-type: none"> ● Prothèse aortique > prothèse mitrale
Données échographiques	<ul style="list-style-type: none"> ● Masses larges (thrombi) ● Plutôt hypoéchogène (densité proche de celle du myocarde) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Absence de thrombi (sauf si association pannus-thrombus) ● Si présence d'éléments anormaux, ceux-ci seront plutôt à type de masses de petite taille; échos denses
Mouvements des éléments mobiles	<ul style="list-style-type: none"> ● Plus souvent anormaux 	<ul style="list-style-type: none"> ● Plus souvent normaux

TABLEAU III : Diagnostic différentiel entre pannus et thrombose de prothèse valvulaire [d'après 6, 5 et 1] devant une obstruction acquise.

POINTS FORTS

- ➔ Un pannus s'exprimera le plus souvent par une obstruction acquise de prothèse valvulaire.
- ➔ L'installation clinique et échographique est le plus souvent progressive et relativement tardive.
- ➔ Il est important de connaître les paramètres écho-Doppler de base de la prothèse en postopératoire.
- ➔ Un suivi écho-Doppler fin et détaillé (au minimum tous les 3 ans chez les patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique et annuel après 5 ans en cas de bioprothèse) est nécessaire.
- ➔ Il est crucial d'effectuer une démarche diagnostique différentielle entre pannus et thrombus de prothèse, en gardant à l'esprit que les deux sont parfois associés.

Dans les situations cliniques complexes d'obstruction acquise où l'échographie ne peut faire le diagnostic étiologique de l'obstruction, la réalisation d'un scanner pourra éventuellement être une aide diagnostique supplémentaire pour différencier un pannus d'un thrombus en se basant sur l'aspect morphologique et la localisation [5, 6].

Cas clinique

Un patient de 70 ans a bénéficié, en 1989, d'un remplacement valvulaire aortique mécanique par une prothèse à disque basculant de type Omnicarbon n° 23. Il est par ailleurs en fibrillation auriculaire. Depuis 2008, il se plaint d'une dyspnée d'installation progressive. Les échocardiographies réalisées au cours de son suivi retrouvent une augmentation progressive du gradient transprothétique aortique par rapport à l'examen de référence de 1989 et, plus récemment, l'apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire (fig. 3B). L'échocardiographie réalisée en janvier 2015 a été difficile en raison d'un problème d'échogénicité. Les données de l'échographie sont présentées sur la figure 3.

L'examen retrouve un gradient moyen transvalvulaire prothétique élevé de 35 mmHg (comparé à un gradient de référence de 17 ± 5 mmHg), avec un indice de perméabilité (IP) sur la pro-

thèse aortique de 0,4 et une surface effective calculée qui semblent conservée ($1,68 \text{ cm}^2$ en comparaison d'une surface de $1,5 \pm 0,3 \text{ cm}^2$ sur les abaques pour ce type et cette taille de prothèse). Néanmoins, la forme arrondie de l'enveloppe Doppler, le temps d'accélération allongé (fig. 3D) et la visualisation d'un obstacle sous-aortique – la chambre de chasse paraît diminuée de taille (fig. 3A) – doivent nous inciter à rester critiques par rapport à cet indice de perméabilité faussement rassurant. Ce patient a bénéficié d'une échographie transœsophagienne, mais celle-ci n'a pas apporté d'élément supplémentaire au niveau de la prothèse aortique (pas de thrombus ni de contraste spontané visualisé). En revanche, une insuffisance mitrale importante – probablement responsable de l'hypertension pulmonaire (HTP) – a été diagnostiquée.

Le radiocinéma de la prothèse aortique a retrouvé un mouvement normal du disque. Une indication opératoire a

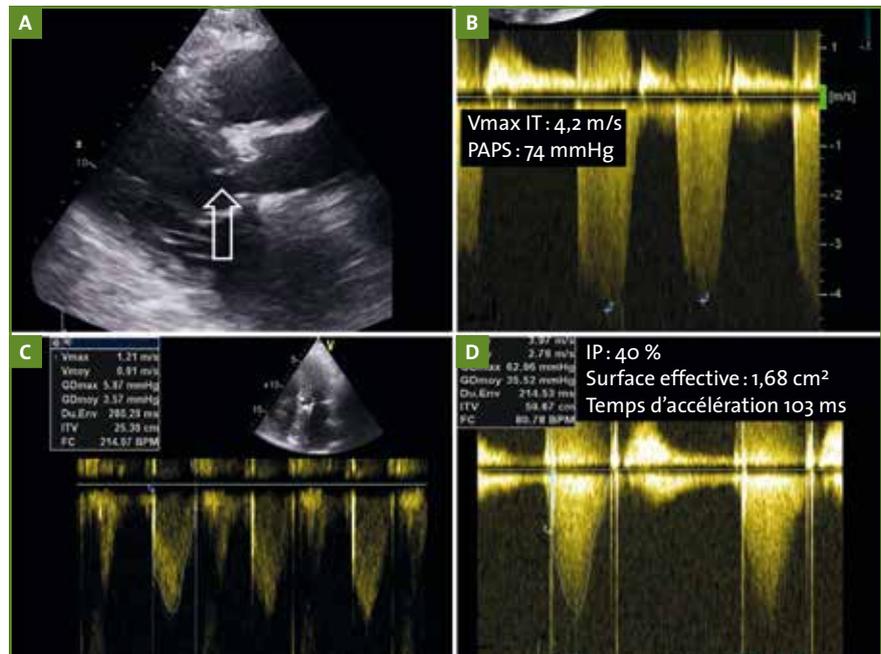


FIG. 3 : Données de l'échographie Doppler. **A :** vue parasternale grand axe du ventricule gauche (VG) : la flèche montre le rétrécissement de la chambre de chasse du ventricule gauche ; **B :** Doppler continu tricuspide ; **C :** flux Doppler pulsé obtenu dans la chambre de chasse VG ; **D :** flux Doppler continu transprothétique aortique.

REVUES GÉNÉRALES

Échocardiographie

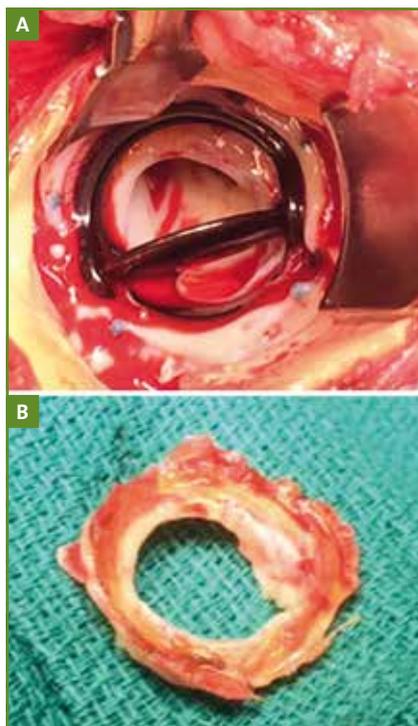


FIG. 4: Pannus valvulaire sur prothèse aortique, constatation chirurgicale (par les soins du Pr J.-F. Obadia). **A:** vue chirurgicale supra-valvulaire aortique. Sous le disque basculant, dont le mouvement est conservé, on retrouve un épaississement fibreux péri-annulaire diminuant la lumière (surface effective) de la prothèse; **B:** pannus valvulaire réséqué de la prothèse.

été posée sur la fuite mitrale de haut grade. Compte tenu des données hémodynamiques, à type de développement progressif d'une sténose devenue actuellement significative sur la prothèse aortique, il a été décidé de réaliser dans le même temps un nouveau remplacement valvulaire prothétique aortique. La

figure 4 montre les constatations chirurgicales qui confirment l'existence d'un pannus valvulaire prothétique aortique.

Conclusion

Le diagnostic final de pannus sera, certes, réalisé par le chirurgien et confirmé par l'anatomopathologiste. Néanmoins, les données cliniques et l'analyse fine de l'évolution au cours du temps des paramètres écho-Doppler de la prothèse associées aux données de l'ETO, voire de l'ETO 3D, permettront d'avancer dans la démarche diagnostique et d'orienter la conduite à tenir thérapeutique.

Bibliographie

1. BARBETSEAS J, NAGUEH SF, PITSAVOS C *et al.* Differentiating thrombus from pannus formation in obstructed mechanical prosthetic valves: an evaluation of clinical, transthoracic and transesophageal echocardiographic parameters. *J Am Coll Cardiol*, 1998;32:1410-1417.
2. SAKAMOTO Y, HASHIMOTO K, OKUYAMA H *et al.* Prevalence of pannus formation after aortic valve replacement: clinical aspects and surgical management. *J Artif Organs*, 2006;9:199-202.
3. NAITO Y, HACHIDA M, SHIMABUKURO T *et al.* St. Jude Medical prosthetic aortic valve malfunction due to pannus formation. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000;48:739-741.
4. RIZZOLI G, GUGLIELMI C, TOSCANO G *et al.* Reoperations for acute prosthetic thrombosis and pannus: an assessment of rates, relationship and risk. *Eur J CardioThorac Surg*, 1999;16:74-80.
5. ZOGHBI WA, CHAMBERS JB, DUMESNIL JG *et al.* Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009;22:975-1014;quiz 1082-1084.
6. TANIS W, HABETS J, VAN DEN BRINK RB *et al.* Differentiation of thrombus from pannus as the cause of acquired mechanical prosthetic heart valve obstruction by non-invasive imaging: a review of the literature. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014;15:119-129.
7. VAHANIAN A, ALFIERI O, ANDREOTTI F *et al.* [Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2013;14:167-214.
8. OZKAN M, GÜNDÜZ S, YILDIZ M *et al.* Diagnosis of the prosthetic heart valve pannus formation with real-time three-dimensional transoesophageal echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:E17.

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

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension pulmonaire

Épidémiologie actuelle des hypertensions pulmonaires

RÉSUMÉ : Les causes les plus fréquentes d'hypertension pulmonaire (HTP) sont les cardiopathies gauches et les maladies respiratoires chroniques. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une forme rare d'HTP dont la prévalence minimale en France est estimée à environ 15 cas par million d'habitants.

Les données récentes du registre français de l'HTP et d'autres pays occidentaux ont pu mettre en évidence un changement manifeste du phénotype des patients nouvellement diagnostiqués ces dernières années avec un vieillissement progressif de la population concernée, une modification du ratio homme/femme et l'association de plus en plus fréquente de l'HTAP à d'autres comorbidités (notamment cardiovasculaires). Parallèlement au développement de thérapeutiques ciblées de l'HTAP, on observe une amélioration de la survie des patients estimée à 70 % à 3 ans pour les HTAP idiopathiques, héritables ou associées à la prise d'anorexigènes.



→ **L. SAVALE, O. SITBON**

Univ. Paris-Sud, Faculté de Médecine, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre; AP-HP, Service de Pneumologie, Hôpital Bicêtre, LE KREMLIN-BICÊTRE; Inserm UMR_S999, Hôpital Marie Lannelongue, LE PLESSIS-ROBINSON.

L'hypertension pulmonaire (HTP) est caractérisée par l'augmentation progressive des résistances artérielles pulmonaires aboutissant à une insuffisance cardiaque droite et au décès. Les dix dernières années ont été marquées par la mise en place de registres nationaux et internationaux d'HTP et par la réalisation d'études épidémiologiques à plus grande échelle. Malgré les limites inhérentes à leur nature observationnelle et non contrôlée, les registres sont des outils indispensables ayant largement contribué à mieux appréhender l'épidémiologie de cette affection vasculaire pulmonaire ainsi que l'impact des nouvelles thérapeutiques sur la survie des patients. Une meilleure approche épidémiologique de la maladie, associée à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques des HTP, a permis d'aboutir à une classification clinique plus précise, indispensable à l'amélioration de la prise en charge de cette affection (**tableau 1**).

Épidémiologie des hypertensions artérielles pulmonaires (groupe 1 de la classification)

L'utilisation d'une classification des hypertensions pulmonaires a pour objectif d'individualiser des catégories de pathologies présentant des similitudes dans leur physiopathologie, leur présentation clinique et leur prise en charge [1]. La classification actuelle des HTP définit cinq groupes d'HTP [2]. Les données épidémiologiques les plus approfondies concernent l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (groupe 1), qui appartient aux maladies orphelines.

Le **groupe 1** réunit les maladies caractérisées par un intense remodelage des artères pulmonaires de petit calibre lié à une prolifération des cellules endothéliales et musculaires lisses vasculaires. Au sein de ce groupe, on distingue les maladies vasculaires pulmonaires isolées, sans comorbidité (HTAP idio-

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension pulmonaire

1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
1.1 Idiopathique
1.2 Héritable : <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1 mutation <i>BMPR2</i> ; 1.2.2 autres mutations.
1.3 Induite par des médicaments ou des toxiques
1.4 Associée à une : <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 connectivite ; 1.4.2 infection par le VIH ; 1.4.3 hypertension portale ; 1.4.4 cardiopathie congénitale ; 1.4.5 schistosomiase.
1'. Maladie veino-occlusive pulmonaire (MVO) et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire (HCP)
1'.1 Idiopathique
1'.2 Héritable : <ul style="list-style-type: none"> 1'.2.1 mutations <i>EIF2AK4</i> ; 1'.2.2 autres mutations.
1'.3 Induite par des médicaments, des toxiques, ou les radiations
1'.4 Associée à une : <ul style="list-style-type: none"> 1'.4.1 connectivite ; 1'.4.2 infection par le VIH.
1''. Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né
2. HTP des cardiopathies gauches
2.1 Dysfonction ventriculaire gauche systolique
2.2 Dysfonction ventriculaire gauche diastolique
2.3 Valvulopathies
2.4 Cardiomyopathies obstructives congénitales ou acquises
2.5 Sténoses des veines pulmonaires, congénitales ou acquises
3. HTP des maladies respiratoires et/ou associées à une hypoxie chronique
3.1 Broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO)
3.2 Pneumopathies interstitielles
3.3. Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives
3.4. Syndromes d'apnées du sommeil
3.5. Syndromes d'hypoventilation alvéolaire
3.6. Exposition chronique à l'altitude
3.7. Anomalies du développement pulmonaire
4. HTP thromboembolique chronique et autres obstructions artérielles pulmonaires
4.1 HTP thromboembolique chronique
4.2 Autres obstructions artérielles pulmonaires : <ul style="list-style-type: none"> 4.2.1 angiosarcome ; 4.2.2 autres tumeurs intravasculaires ; 4.2.3 artérites ; 4.2.4 sténoses congénitales des artères pulmonaires ; 4.2.5 parasites (hydatidose).
5. HTP de mécanismes multifactoriels ou incertains
5.1. Maladies hématologiques : anémie hémolytique chronique, syndromes myéloprolifératifs, splénectomie
5.2. Maladies systémiques : sarcoïdose, histiocytose X, lymphangioléiomyomatose, neurofibromatose
5.3. Maladies métaboliques : glycoséses, maladie de Gaucher, dysthyroïdies
5.4. Autres : microangiopathies thrombotiques pulmonaires tumorales, médiastinites fibreuses, insuffisance rénale chronique (avec ou sans dialyse), HTP segmentaire.

TABLEAU I : Classification des hypertensions pulmonaires (d'après [2]).

pathiques, HTAP héritables et HTAP associées à la prise de médicaments et toxiques, principalement les anorexigènes) et les HTAP associées à une pathologie concomitante (connectivites, cardiopathies congénitales, hypertension portale, infection par le VIH, schistosomiases). Cette distinction repose essentiellement sur le profil évolutif de ces différentes affections. Si les HTAP idiopathiques, héritables ou associées aux anorexigènes ont une présentation et une évolution similaires, il n'en est pas de même des HTAP associées à une pathologie concomitante.

1. Épidémiologie de l'HTAP idiopathique

La prévalence minimale de l'HTAP en France est de 15 cas par million d'habitants et celle de l'HTAP idiopathique de 5 cas par million avec d'importantes disparités géographiques en fonction des régions (**fig. 1**) [3]. La prédominance féminine est une donnée habituelle de l'HTAP idiopathique. La moyenne d'âge des patients du groupe 1 est de l'ordre de 50 ans, avec une proportion croissante de patients de plus de 60 ans, ce qui souligne la possibilité longtemps méconnue de développer une HTAP à n'importe quel âge (**fig. 2**). En effet, les dix dernières années ont été marquées par une modification considérable des caractéristiques phénotypiques des patients souffrant d'HTAP. L'âge au diagnostic, le sex-ratio, les comorbidités associées et la survie se sont très nettement modifiés, notamment dans les pays occidentaux [4].

La cohorte historique du NIH correspondant à un groupe de 194 patients souffrant d'HTAP, diagnostiqués entre 1981 et 1985, rapportait un âge moyen de 36,4 ans avec un sex-ratio de 2 femmes pour 1 homme. La survie médiane, à cette époque où la prise en charge reposait uniquement sur l'administration de traitements symptomatiques, était de 2,8 ans. La classe fonctionnelle NYHA

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension pulmonaire

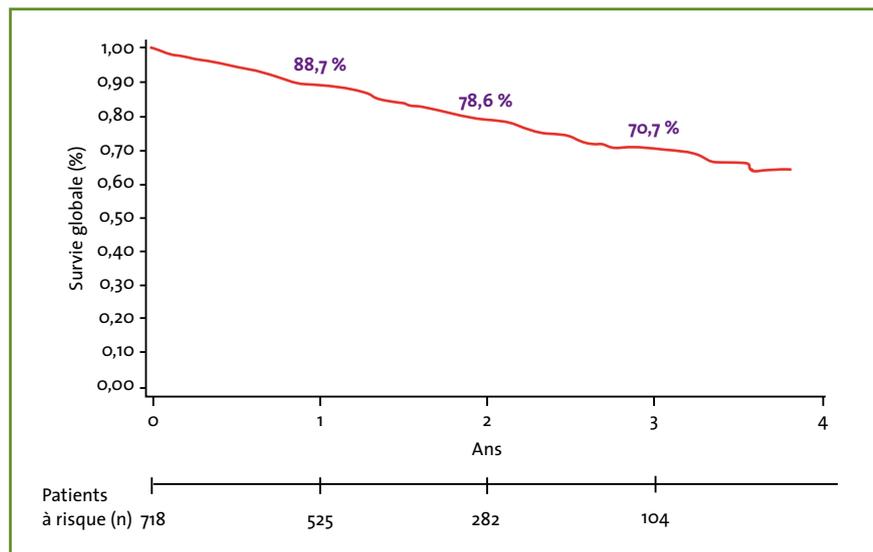


FIG. 3 : Survie globale des HTAP (données du registre national d’HTP sévère en 2011).

cours du temps de la survie des patients souffrant d’HTAP, même si l’interprétation des données de survie issues d’un registre peut en partie être biaisée. On s’aperçoit néanmoins que la survie des patients s’améliore très nettement avec le développement des thérapeutiques ciblées de l’HTAP. Le registre américain REVEAL rapporte une médiane de survie de 7 ans alors qu’elle n’était que de 2,8 ans dans la cohorte historique du NIH [7]. Dans le registre français, la survie à 3 ans de l’HTAP idiopathique, héritable ou associée à la prise d’anorexigènes est désormais d’environ 70 % (fig. 3) [8]. Cela illustre bien l’impact du développement des thérapeutiques spécifiques de l’HTP sur la survie des patients. Il n’en demeure pas moins que l’HTAP reste une maladie évolutive et non réversible dans la très grande majorité des cas.

2. Épidémiologie des hypertensions artérielles pulmonaires associées à une pathologie concomitante

L’HTAP peut aussi être associée à différentes pathologies qui augmentent considérablement le risque de développer la maladie en comparaison à la population générale. La proportion de

ces différentes formes d’HTAP dans le registre français tend à croître progressivement aux dépens de l’HTAP idiopathique. Cela s’explique très probablement par l’attention toute particulière portée à ce type de complication grave au sein de populations ciblées qui peuvent donc faire l’objet d’un dépistage plus systématique. La prévalence estimée de l’HTAP au cours de ces différentes affections est reportée dans le **tableau II**.

>>> Connectivites

Les connectivites sont une cause fréquente d’HTAP (environ 20 % des HTAP).

La principale connectivite associée à l’HTAP est la sclérodémie systémique au cours de laquelle l’HTAP a une prévalence d’environ 10 %. Néanmoins, le diagnostic d’HTAP est parfois difficile dans cette maladie car les causes possibles d’HTP sont nombreuses : la fibrose pulmonaire (HTP groupe 3), les dysfonctions diastoliques ou l’atteinte cardiaque spécifique (HTP groupe 2). De plus, ces différents mécanismes sont souvent associés. L’HTAP et la fibrose pulmonaire sont les deux principales causes de mortalité dans la sclérodémie systémique. Les autres connectivites à risque sont le lupus érythémateux systémique, la connectivite mixte (syndrome de Sharp) et, plus rarement, le syndrome de Sjögren et les polymyosites. La polyarthrite rhumatoïde n’est pas un facteur de risque d’HTAP.

>>> Infection par le VIH

L’HTAP est une complication rare de l’infection VIH. Les données épidémiologiques évaluent sa prévalence à environ 0,5 % [9]. L’incidence et la sévérité de cette complication semblent diminuer avec la généralisation des multi-thérapies antirétrovirales actives.

>>> Hypertension portale

Toutes les hypertensions portales d’origine hépatique (cirrhoses) et extra-hépatique (thromboses portales) peuvent être à l’origine d’une HTAP ; on parle alors

Type de pathologie/facteur de risque	Estimation de la prévalence
Mutation <i>BMPR2</i> +	Femme, environ 50 % Homme, environ 15 %
Hypertension portale	0,5 à 2 %
Infection par le VIH	0,5 %
Connectivites	
● Sclérodémie	Environ 10 %
● Lupus/connectivite mixte	Environ 0,5 %
Cardiopathie congénitale	
● CIA	Environ 6 % (variable selon la taille)
● CIV	Environ 50 %
● PCA	100 %

TABLEAU II : Prévalence de l’hypertension artérielle pulmonaire en fonction de la pathologie associée.

d'hypertension portopulmonaire. Sa prévalence au cours de la cirrhose est estimée entre 0,5 et 2 %. La survenue d'une HTAP est associée à une surmortalité et peut contre-indiquer la transplantation hépatique.

>>> Cardiopathies congénitales

Certains patients présentant une cardiopathie congénitale, en particulier en cas de *shunt* gauche-droit, vont développer une HTAP. Le syndrome d'Eisenmenger correspond à l'évolution d'une cardiopathie congénitale avec initialement un *shunt* gauche-droit entraînant un hyperdébit chronique dans les artères pulmonaires. Les lésions vasculaires pulmonaires liées à cet hyperdébit sont à l'origine d'une augmentation des résistances et d'une HTAP (*shear stress*). L'augmentation des pressions dans les cavités droites a pour conséquence une inversion secondaire du *shunt* (droit-gauche) entraînant une cyanose (syndrome d'Eisenmenger).

>>> Schistosomiasis

Il s'agit d'une forme d'HTAP très rarement observée en Europe. L'HTAP survient chez 5 à 10 % des patients présentant une atteinte hépatosplénique de bilharziose (*Schistosoma mansoni*, en particulier au Brésil).

Ces différentes affections peuvent être à l'origine d'une HTAP qui présente des similitudes physiopathologiques avec la forme idiopathique. La plupart d'entre elles peuvent donc bénéficier d'une prise en charge similaire avec l'utilisation des thérapeutiques ciblées de l'HTAP. Une détection plus précoce de la maladie au sein de ces populations – et donc une prise en charge à un niveau moindre de gravité – contribue très probablement à l'amélioration de la survie des patients.

Les données des registres et les études cliniques ont néanmoins mis en exergue une très grande hétérogénéité de

réponses aux thérapeutiques ciblées de l'HTAP entre chaque groupe de patients du groupe 1. La réponse aux traitements et la survie des patients souffrant de sclérodémie est bien moindre que dans l'HTAP idiopathique, cette différence étant probablement due en partie à l'atteinte veineuse fréquente dans ce type de connectivite et à une inadaptation du ventriculaire droit à l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires. En revanche, on peut observer des réponses hémodynamiques parfois spectaculaires accompagnées d'une survie prolongée dans d'autres formes d'HTAP dites "inflammatoires" comme le VIH, le lupus, le syndrome de Sharp ou encore l'hypertension portale.

Épidémiologie des hypertensions pulmonaires (groupes 2 à 5 de la classification)

1. Hypertension pulmonaire du groupe 2

Les cardiopathies gauches représentent la première cause d'HTP (groupe 2). Les dysfonctions diastoliques sont plus fréquemment associées à une HTP mais peuvent parfois être difficiles à mettre en évidence en échographie cardiaque. L'hypertension pulmonaire associée à une cardiopathie gauche peut avoir un impact déterminant sur le pronostic fonctionnel et vital des patients. La prévalence réelle de l'HTP du groupe 2 reste mal évaluée pour différentes raisons :

- les données actuelles sont issues de populations très hétérogènes ;
- la définition de l'HTP dans la plupart de ces études est essentiellement basée sur des données échographiques avec un large éventail de valeurs seuils utilisés. Par conséquent, la prévalence de l'HTP chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque gauche varie de 25 à 100 % des patients étudiés. La prise en charge consiste en l'optimisation du traitement cardiologique. En dehors d'essais

cliniques, il n'y a aucune place pour les thérapeutiques ciblées de l'HTAP dans ces formes d'HTP [10].

2. Hypertension pulmonaire du groupe 3

De même, l'HTP du groupe 3 est beaucoup plus fréquente que l'HTAP. Il s'agit des HTP secondaires à une hypoxie alvéolaire liée le plus souvent à une insuffisance respiratoire chronique ou, plus rarement, à la vie en haute altitude. Toutes les causes d'insuffisance respiratoire peuvent se compliquer d'HTP ; la BPCO et les pathologies interstitielles sont les plus fréquemment responsables d'HTP. L'HTP est précapillaire (vasoconstriction artérielle pulmonaire hypoxique) et habituellement modérée (PAPm < 35 mmHg et débit cardiaque élevé). Il existe cependant des formes sévères, anciennement appelées "disproportionnées", avec une PAPm > 35 mmHg et/ou un débit cardiaque diminué. Le traitement des HTP des maladies respiratoires comprend la prise en charge spécifique de la maladie respiratoire et l'oxygénothérapie de longue durée. Comme pour les HTP du groupe 2, il n'y a aucune place pour les thérapeutiques ciblées de l'HTAP en dehors d'essais cliniques.

Les récentes recommandations européennes proposent un algorithme diagnostique à suivre face à un patient chez lequel on suspecte une HTP. Afin de ne pas adresser tous ces patients suspects d'HTP échographique à un centre expert pour la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit, il est proposé de rechercher au préalable une maladie respiratoire chronique ou une atteinte cardiaque gauche par la réalisation d'examens visant à éliminer ces deux étiologies les plus fréquentes.

3. Hypertension pulmonaire du groupe 4

L'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) est la

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension pulmonaire

POINTS FORTS

- ➔ Les registres nationaux et internationaux d'HTP sont des outils indispensables à l'étude épidémiologique de la maladie.
- ➔ Les causes les plus fréquentes d'hypertension pulmonaire sont la cardiopathie gauche (groupe 2) et les maladies respiratoires (groupe 3).
- ➔ L'hypertension artérielle pulmonaire (groupe 1) est une maladie orpheline dont la prévalence est estimée à 15 cas par million d'habitants et par an.
- ➔ On observe en France et dans les autres pays occidentaux un vieillissement progressif de la population au diagnostic d'HTAP.
- ➔ Le développement des thérapeutiques ciblées de l'HTAP a permis d'aboutir à une amélioration significative de la survie des patients.

conséquence d'une obstruction chronique des artères pulmonaires par du matériel d'origine thromboembolique. La prévalence estimée d'HTP-TEC après une embolie pulmonaire aiguë est de 0,1 à 4,8 %. La physiopathologie, la prise en charge et l'évolution de l'HTP-TEC est en tout point différente de l'HTAP idiopathique, ce qui a motivé la mise en place de registres internationaux spécifiques à l'HTP-TEC [11].

Le traitement de référence de cette forme d'HTP est chirurgical par endartériectomie pulmonaire. Les données du registre européen attestent que le pronostic des patients ayant pu bénéficier de cette technique chirurgicale est bon, avec une survie à 3 ans de 89 %. On estime qu'environ 2/3 des patients sont opérables à la prise en charge, ce qui représente environ 150 interventions par an actuellement en France. L'autre tiers des patients non opérables en raison de lésions trop distales et/ou d'une hémodynamique trop sévère, et/ou de comorbidités associées, a un pronostic plus réservé avec une survie à 3 ans de 70 %. Néanmoins, le développement en cours d'un programme d'angioplastie pulmonaire et le développement de traitements médicaux tels que le riociguat (stimulateur de guanylate cyclase soluble) vont probablement contribuer, dans les années à

venir, à améliorer le pronostic de ces patients non opérables.

4. Hypertension pulmonaire du groupe 5

Le groupe 5 des HTP correspond à un ensemble de pathologies favorisant le développement d'une hypertension pulmonaire dont le mécanisme est multifactoriel ou mal compris. L'épidémiologie de ces formes d'HTP est mal étudiée.

Conclusion

La mise en place de registres nationaux et internationaux d'HTP a très largement contribué à une meilleure compréhension de la maladie, à l'identification de groupes à risque de développer une HTAP et à une meilleure appréciation des modifications phénotypiques de la population concernée. En France et dans les autres pays occidentaux, on assiste à un vieillissement croissant des patients souffrant d'HTAP. Néanmoins, les progrès considérables réalisés dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques et dans le développement de thérapeutiques innovantes ont permis d'améliorer de manière significative l'espérance et la qualité de vie des malades souffrant d'HTAP.

Bibliographie

1. SIMONNEAU G, GATZOUKIS MA, ADATIA I *et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62(25 Suppl):D34-41.
2. GALIE N, HUMBERT M, VACHIER Y *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*, 2015;46:903-975.
3. HUMBERT M, SITBON O, CHAOUAT A *et al.* Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006;173:1023-1030.
4. MCGOON MD, BENZA RL, ESCRIBANO-SUBIAS P *et al.* Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62(25 Suppl):D51-59.
5. D'ALONZO GE, BARST RJ, AYRES SM *et al.* Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*, 1991;115:343-349.
6. SITBON O, YAÏCI A, ROTTAT L *et al.* The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in France. *Eur Respir J*, 2011;38(Suppl 55): abstract.
7. BENZA RL, MILLER DP, BARST RJ *et al.* An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*, 2012;142:448-456.
8. HUMBERT M, SITBON O, CHAOUAT A *et al.* Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*, 2010;122:156-163.
9. SITBON O, LASCoux-COMBE C, DELFRAISSY JF *et al.* Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008;177:108-113.
10. VACHIER Y, ADIR Y, BARBERA JA *et al.* Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62(25 Suppl):D100-108.
11. DELCROIX M, LANG I, PEPKE-ZABA J *et al.* Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation*, 2016;133:859-871.

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

Quand proposer une seconde ablation de la fibrillation atriale ?

RÉSUMÉ : L'ablation de la fibrillation atriale est devenue courante. Compte tenu d'un taux de succès variant entre 50 et 80 % selon le type de fibrillation atriale, la question d'une seconde procédure se pose de façon assez fréquente.

Au-delà des aspects techniques, l'indication d'une nouvelle procédure sera essentiellement portée sur les symptômes ressentis par le patient, même si elle pourra être modulée en fonction de situations particulières, comme la nécessité d'arrêter l'anticoagulation ou la démonstration d'une altération de la fonction ventriculaire gauche en rapport avec la fibrillation atriale.



→ **V. PROBST, J.-B. GOURRAUD**
Service de Cardiologie,
Institut du thorax, CHU, NANTES.

A priori, la question pourrait paraître un peu simpliste et Monsieur de La Palice répondrait certainement "lorsque la première ablation n'a pas donné les résultats espérés". En fait, les choses sont peut-être un peu plus complexes ! Avant d'aller plus loin dans la discussion, il est important de rappeler les grands principes de l'ablation de la fibrillation atriale (FA).

Depuis que l'équipe de Michel Haïssaguerre a démontré que la plupart des FA étaient en rapport avec des activités électriques rapides naissant dans les veines pulmonaires et venant stimuler les oreillettes et déclencher la fibrillation, le principe de base de l'ablation consiste à déconnecter électriquement les veines pulmonaires des oreillettes [1]. Le geste d'ablation est le plus souvent uniquement limité à la déconnexion des veines pulmonaires, mais il peut également être plus complexe avec la création de lignes sur le toit ou sur le plancher de l'oreillette, voire éventuellement, pour les FA les plus complexes, s'associer à la réalisation d'ablation des potentiels fragmentés. Un schéma récapitulatif des

différentes techniques d'ablation est présenté sur la **figure 1**. Enfin, même si nous n'abordons pas le sujet ici, faute de place, l'ablation peut être réalisée en utilisant une énergie de radiofréquence ou la cryoablation.

Au cours de l'évolution d'une FA, les oreillettes vont progressivement subir un remodelage électrique, puis structurel. La place du substrat atrial dans la physiopathologie de la FA est alors augmentée, de même que les risques de récurrence après une procédure d'isolation des veines pulmonaires. Les ablations visant ce substrat (potentiels fragmentés ou création de lignes d'ablation dans l'oreillette) ne permettent cependant pas de diminuer significativement les récurrences [2]. Le taux de succès de l'ablation et la nécessité de refaire une procédure sont ainsi directement liés au type de FA.

La définition de l'échec de l'ablation sera la récurrence symptomatique de la FA ou d'un flutter atrial à distance – c'est-à-dire à plus de 3 mois – du geste d'ablation. Le terme symptomatique est important ici puisque l'on sait que, jusqu'à présent, le bénéfice en termes de mortalité ou

REVUES GÉNÉRALES

Rythmologie

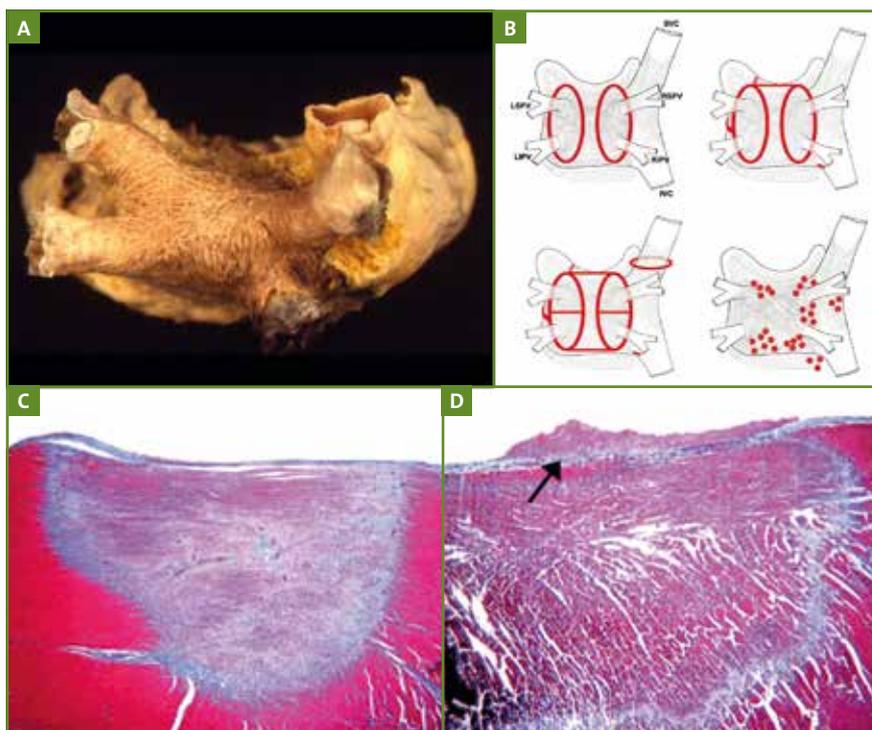


FIG. 1: **A**: anatomie des veines pulmonaires; **B**: différents types d'ablation utilisés; **C** et **D**: lésions produites par l'ablation (obtenues respectivement par radiofréquence et par cryothérapie).

de risque cardio-embolique de ce type d'ablation n'a pas encore été démontré. Il convient donc de bien distinguer les études qui s'intéressent au chiffre global de récurrences comptabilisant les récurrences asymptomatiques des résultats à attendre dans la vraie vie, où le but sera essentiellement d'améliorer les symptômes du patient. Il faut également garder en tête que les résultats présentés dans les études sont le fruit des ablations réalisées dans les centres les plus experts et que ceux habituellement constatés dans la plupart des centres restent tout de même un peu en deçà.

Quels sont les mécanismes impliqués dans les récurrences de fibrillation atriale ?

Compte tenu du rôle central de la déconnexion des veines pulmonaires, il n'est pas surprenant que la cause principale

de récurrence de la FA soit une reconnexion des veines pulmonaires, rencontrée dans 80 % des récurrences. Ces reconnexions peuvent être liées à un effet transitoire de l'ablation ou à une ablation incomplète. D'autres foyers peuvent également être impliqués en dehors des veines pulmonaires. À l'opposé, on sait que l'effet de l'ablation peut être retardé ou éventuellement masqué par des phénomènes inflammatoires locaux. Cela justifie de ne pas tenir compte des récurrences précoces (dans les 3 premiers mois) qui ne prédisposent pas nécessairement à la récurrence de FA sur le plus long terme [3].

Le second mécanisme le plus souvent retrouvé est la survenue de flutter atrial – d'autant plus fréquent que le geste d'ablation est étendu – avec des fréquences pouvant atteindre 50 % des cas lorsque l'ablation a comporté une défragmentation étendue.

Comment démontrer l'échec de l'ablation ?

Là aussi, la question peut paraître un peu simpliste, mais elle est en fait essentielle ! En effet, suivant le discours qui sera tenu au patient et suivant l'acharnement que l'on aura mis à démontrer la persistance de la FA, on influera évidemment fortement sur le ressenti du patient et donc sur la nécessité de refaire l'ablation. Typiquement, si l'on enregistre un peu de FA sur le Holter et que l'on explique au patient qu'il s'agit d'un échec de l'ablation, celui-ci sera plus enclin à souhaiter une nouvelle ablation.

À titre d'exemple, dans une étude portant sur la transmission systématique de l'électrocardiogramme ou déclenchée par le ressenti du patient, on a retrouvé pratiquement 30 % de FA chez les patients asymptomatiques, tandis que lorsque le patient était symptomatique et déclenchait une transmission, le rythme était sinusal dans plus de 50 % des cas de palpitations [4]. Il est donc clair que ce Holter ECG, ou ces transmissions, doivent avoir davantage pour but de confirmer une FA chez un patient symptomatique que de rechercher une FA chez un patient qui ne se plaint de rien, et ce d'autant que la FA est plus souvent asymptomatique après la réalisation du geste d'ablation [5].

Il faudra bien déterminer avec le patient, avant même la première ablation, le but de celle-ci et les conditions dans lesquelles on envisagera un nouveau geste, puisque la présence de symptômes ne signale pas l'échec de l'ablation et que l'absence de ceux-ci ne signifie pas non plus que l'ablation a été un succès, du moins en termes de maintien du rythme sinusal.

Quel est le taux de succès de l'ablation de la FA ?

Si on se réfère au résultat de l'étude MANTRA-PAF, qui testait l'intérêt de

l'ablation en première intention avant même le traitement antiarythmique chez presque 300 patients atteints de fibrillation atriale paroxystique, le taux de succès de l'ablation était de 85 % à 24 mois, alors qu'il n'était que de 71 % chez les patients traités par antiarythmiques. Si l'on ne tient compte que des récurrences de FA symptomatique, la différence entre l'ablation et le traitement médical était encore plus importante puisqu'il y avait 16 % de récurrences symptomatiques sous médicaments, alors que le taux était de 7 % après ablation [6].

Il faut cependant noter que l'étude RAAFT 2 – qui avait inclus 127 patients et présentait des résultats assez similaires en termes de succès d'ablation – n'a pas relevé de différence de qualité de vie entre les patients qui avaient bénéficié d'une ablation et ceux qui avaient un traitement médical [7]. Par ailleurs, Steinberg *et al.* ont montré que le taux de succès à long terme de l'ablation de la fibrillation atriale paroxystique était plus élevé que le taux obtenu chez les patients ayant une fibrillation atriale persistante [8].

Il est donc clair que, dans le cadre d'une fibrillation atriale paroxystique, le taux de succès de l'ablation est tout à fait satisfaisant. Les résultats dans la fibrillation atriale persistante, et encore plus dans la fibrillation atriale permanente, sont moins bons. C'est donc dans ces situations que l'indication d'un nouveau geste d'ablation se posera le plus souvent.

Alors qui est concerné par une nouvelle procédure ?

D'abord, rappelons qu'il n'y a pas d'indication à refaire une ablation lorsque la récurrence survient dans les 3 premiers mois qui suivent l'ablation initiale. Ensuite, il ne faut pas oublier que le taux de complications dans ce type de procédure reste significatif, même s'il a

POINTS FORTS

- ➔ Les indications d'une nouvelle ablation sont essentiellement basées sur l'indication de l'ablation initiale.
- ➔ Le risque de devoir faire une seconde ablation doit être exposé au patient avant même d'envisager la réalisation de la première ablation.
- ➔ L'évaluation des symptômes ressentis par le patient doit être faite après la première ablation, avant même d'envisager la réalisation d'une nouvelle ablation.

tendance à diminuer. On retrouve environ 4,5 % de complications majeures avec un taux de tamponnade de 1,3 %, un taux d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire de près de 1 % et un taux de fistule œsophagienne de 0,04 %, conférant au final un taux de décès de 0,15 % [9].

Si l'ablation a été réalisée pour traiter les symptômes d'un patient ayant une FA paroxystique et que celui-ci est devenu asymptomatique après la première ablation, il n'y a pas d'indication à refaire un geste, même si on enregistre encore des épisodes de fibrillation. À l'inverse, si l'indication d'ablation a été portée en raison, par exemple, d'une dégradation de la fonction ventriculaire gauche lorsque le patient est en FA, il est clair que l'indication d'ablation sera beaucoup plus large, puisque le but ne sera pas de traiter les symptômes mais d'essayer d'éradiquer la FA afin d'optimiser les chances de récupérer une bonne fonction ventriculaire gauche. Enfin, la notion de traitement hybride associant l'ablation de la fibrillation atriale et le maintien de l'utilisation d'antiarythmiques à plus de 3 mois de la procédure doit également être discutée avec le patient en fonction de l'efficacité et de la tolérance de ce type de traitement [10].

Reste la question de la réalisation de l'ablation dans le but d'arrêter un traitement anticoagulant. Il convient de

rappeler ici que cette indication ne fait actuellement pas partie des recommandations et que la validité de ce type d'approche n'a pas été démontrée. Cependant, l'analyse des données de compagnies d'assurance maladie semble montrer que le taux d'accidents ischémiques après la réalisation d'une ablation de fibrillation atriale est plus faible que chez les patients traités médicalement [11]. Dans ce type de comparaison, il est toutefois difficile de savoir si les patients étaient vraiment comparables dans les deux groupes.

Néanmoins, dans une étude évaluant deux populations taïwanaises comparables, Lin *et al.* avaient retrouvé un taux nettement plus bas d'accidents ischémiques chez les sujets ayant bénéficié d'une ablation de la fibrillation atriale (0,59 vs 2,21 % par an) [12]. Cela pourrait permettre, au moins dans certains cas, d'arrêter le traitement anticoagulant en cas de succès de l'ablation de la fibrillation atriale. Reste à savoir sur quel critère on pourrait arrêter le traitement anticoagulant.

Enfin, et c'est peut-être finalement là le message le plus important, la prise en charge d'un patient atteint de FA ne peut pas se limiter uniquement à la discussion de faire ou de refaire une ablation. Il faut envisager ce geste dans le cadre d'une prise en charge globale incluant celle des facteurs de risque comme l'obésité

REVUES GÉNÉRALES

Rythmologie

sité ou l'apnée du sommeil [13, 14]. À ce titre, les travaux récents sur le rôle fondamental de la graisse épicaudique dans le développement de la FA doivent nous amener à ne plus considérer uniquement cette pathologie comme une maladie électrique, mais comme une maladie métabolique aux nombreuses facettes.

Les patients devront donc être informés, avant même d'envisager la première procédure, de l'existence d'un risque (20 à 40 % des cas) de devoir en faire une seconde. Une stratégie claire, incluant la détermination du but de la procédure avec le patient, devra être définie. L'indication à refaire une procédure sera par conséquent fonction du profil de chaque patient.

Bibliographie

1. HAÏSSAGUERRE M, JAÏS P, SHAH DC *et al.* Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 1998;339:659-66.
2. VERMA A, JIANG CY, BETTS TR *et al.* Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2015;372:1812-1822.
3. JANUARY CT, WANN LS, ALPERT JS *et al.* 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:e1-76.
4. VASAMREDDY CR, DALAL D, DONG J *et al.* Symptomatic and asymptomatic atrial fibrillation in patients undergoing radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006;17:134-139.
5. HINDRICKS G, PIORKOWSKI C, TANNER H *et al.* Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation*, 2005;112:307-313.
6. COSEDIS NIELSEN J, JOHANNESSEN A, RAATIKAINEN P *et al.* Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2012;367:1587-1595.
7. MORILLO CA, VERMA A, CONNOLLY SJ *et al.* Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*, 2014;311:692-700.
8. STEINBERG JS, PALEKAR R, SICHROVSKY T *et al.* Very long-term outcome after initially successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2014;11:771-776.
9. CAPPATO R, CALKINS H, CHEN SA *et al.* Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010;3:32-38.
10. KIRCHHOF P, BREITHARDT G, BAX J *et al.* A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*, 2016;18:37-50.
11. REYNOLDS MR, GUNNARSSON CL, HUNTER TD *et al.* Health outcomes with catheter ablation or antiarrhythmic drug therapy in atrial fibrillation: results of a propensity-matched analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012;5:171-181.
12. LIN YJ, CHAO TF, TSAO HM *et al.* Successful catheter ablation reduces the risk of cardiovascular events in atrial fibrillation patients with CHA2DS2-VASc risk score of 1 and higher. *Europace*, 2013;15:676-684.
13. ABED HS, WITTEERT GA, LEONG DP *et al.* Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2013;310:2050-2060.
14. FEIN AS, SHVILKIN A, SHAH D *et al.* Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62:300-305.

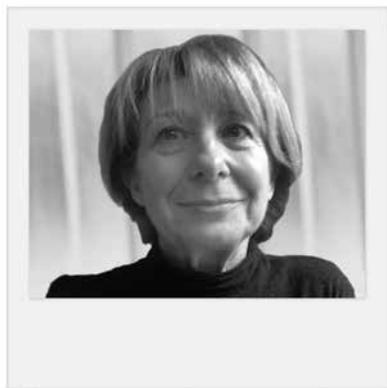
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Optimiser la prise en charge des syndromes coronariens aigus par la prescription de la réadaptation cardiaque

RÉSUMÉ : En synergie avec une prise en charge de plus en plus précoce et efficiente à la phase aiguë, la prescription d'une réadaptation cardiaque le plus tôt possible après un syndrome coronarien aigu (SCA) permet encore une réduction significative de la mortalité (25 à 30 %) à long terme.

La meilleure connaissance des mécanismes sous-tendant ces effets favorables, notamment ceux d'un exercice physique régulier, ont permis de comprendre les effets ubiquitaires de la réadaptation et de personnaliser davantage les programmes des patients.

Malheureusement, dans les faits, seulement 22,7 % des patients sont adressés en réadaptation après un SCA. Les raisons en sont multiples, et une réflexion tenant compte du contexte socio-économique devrait pouvoir aboutir à des solutions innovantes et adaptées à chacun, privilégiant l'ambulatoire voire – sous conditions de sécurité strictes – le domicile quand la situation clinique et l'environnement le permettent.



→ C. MONPÈRE
Centre de prévention et de
réadaptation cardiovasculaire
"Bois-Gibert", BALLAN-MIRÉ.

La réadaptation cardiaque est définie comme "l'ensemble des interventions nécessaires pour assurer aux patients atteints de maladie coronaire les meilleures conditions physiques, psychologiques et sociales afin qu'ils puissent, par leurs propres moyens, assumer leur place dans la société et ralentir la progression de la maladie" (OMS, 1992). Cette définition met l'accent sur la globalité de la prise en charge du patient qui permet, grâce à un programme individualisé et pluridisciplinaire, de freiner la progression athéromateuse de la maladie tout en améliorant la condition physique, le bien-être psychologique et en préservant au mieux les conditions socio-économiques.

La réadaptation avait prouvé nettement son efficacité à la fin des années quatre-

vingt, puisque l'on retrouvait une diminution d'environ 25 % de la mortalité cardiovasculaire (notamment par mort subite), associée à une diminution de la mortalité globale (méta-analyses d'Oldridge et O'Connor). Ces résultats sont-ils encore valides à l'heure du "tout-interventionnel", alors que la prise en charge de plus en plus précoce des syndromes coronariens aigus et l'optimisation du traitement médical permettent d'en limiter les séquelles ? Il semble que oui, les données de méta-analyses récentes (*tableau 1*) confirmant cette amélioration de la mortalité globale et d'origine cardiovasculaire pour tous les programmes lorsqu'ils incluent un reconditionnement à l'effort.

D'une façon générale, l'amélioration du taux de mortalité par maladie cardio-

REVUES GÉNÉRALES

Réadaptation

Source	Population/programme	Décès toutes causes	Décès CV	Récidive IDM
Jolliffe JA (2003)	8 440 Ex seul Ex + FR	- 27 % - 13 %	-31 % -26 %	
Clark AM (2005)	21 295 Tous programmes Ex + FR FR seule Ex seul	-15 % -12 % -13 % -28 %	-	-17 % -38 % -14 % -24 %
Muller-Riemenschneider F (2010)	35 études Tous programmes	-49 %	-	-21 %

TABEAU 1 : Effets de la réadaptation cardiaque (RC) sur la morbi-mortalité en post-infarctus. Ex : exercice physique ; FR : prévention des facteurs de risque.

vasculaire est imputable pour moitié à l'amélioration des traitements médicamenteux et au développement de la cardiologie interventionnelle, l'autre moitié étant liée à l'amélioration des facteurs de risque et aux modifications du style de vie.

Les effets positifs de la réadaptation cardiaque

1. Des effets rapidement bénéfiques !

Il est important de souligner pour nos patients que les effets favorables de la réadaptation en termes d'événement cardiovasculaire surviennent très rapidement : dans l'étude OASIS [1], concernant 18 909 patients dans 41 pays, un suivi a été réalisé aux 1^{er} et 6^e mois après un SCA. Les événements marqueurs étaient les récurrences d'infarctus, les accidents vasculaires cérébraux, les décès cardiovasculaires, ainsi que la mortalité toutes causes, en fonction de l'adhésion au régime alimentaire, de l'activité physique et du statut tabagique des patients. Le traitement médicamenteux était optimal au cours de ce suivi.

En prenant comme référence un patient sans antécédent de tabagisme, s'entraînant régulièrement et ayant une alimentation anti-athéromateuse, le fait

de continuer à fumer (et/ou de ne pas s'entraîner régulièrement, et/ou de ne pas suivre un régime) engendre un surrisque d'événement cardiovasculaire de 2 à 3,5 fois plus élevé par comparaison avec le statut de référence, et ce dès le 6^e mois. Ces effets favorables des modifications du style de vie sont donc avérés et précoces. En revanche, cette étude pointe encore des difficultés à la mise en place de nouvelles habitudes : 33 % seulement des patients tabagiques cessent effectivement de fumer et 29,9 % seulement de l'ensemble des coronariens continuent à s'entraîner et à avoir un régime équilibré !

2. Comment expliquer ces effets favorables ?

Comme nous l'avons souligné en préambule, la réadaptation consiste en une approche globale et pluridisciplinaire du patient et de sa maladie, permettant des interventions complémentaires : optimisation du parcours de soins du patient avec suivi clinique, adaptation thérapeutique, correction des facteurs de risque et éducation thérapeutique et, enfin, entraînement physique.

Cette multiplicité des actions, certes synergiques, rend difficile l'évaluation respective de chacune d'elles dans l'amélioration du pronostic. Néanmoins,

les effets liés à l'exercice physique sont de mieux en mieux connus, tant sur le plan physiopathologique qu'à l'échelon cellulaire et moléculaire, et nous développerons plus particulièrement ceux-ci au niveau du réseau coronaire.

3. Entraînement physique et coronaires

>>> Entraînement et évolution de la plaque coronarienne

Des études déjà anciennes dans les années quatre-vingt-dix – *Lifestyle Heart Trial* (Ornish), *Heidelberg Regression Study* (Schuler), *SCRIP Study* (Haskell) – avaient étudié l'évolution des plaques coronaires par coronarographie quantitative chez des patients réadaptés *versus* une population "soins usuels". Ces différentes études étaient concordantes : elles retrouvaient une moindre progression, voire une régression des plaques coronaires, qui restaient cependant minimes, contrastant avec une réduction très significative d'environ 30 à 40 % des événements cardiovasculaires, faisant évoquer des mécanismes additionnels à la simple régression de la plaque coronaire.

>>> Stabilisation de la plaque athéromateuse

Des études, essentiellement animales, ont pu mettre en évidence, chez les sujets ayant une activité physique régulière, une réduction des ruptures de plaques vulnérables. Cette réduction semble liée à l'augmentation de l'épaisseur de la chape fibreuse et de son contenu en collagène et à la régression du contenu lipidique, susceptibles d'expliquer la diminution des événements cardiovasculaires par une "consolidation" de la plaque.

>>> Amélioration de la fonction endothéliale

Celle-ci est actuellement bien documentée, évaluée par des mesures coronarographiques quantitatives avant et après injection intracoronaire d'acétylcholine.

On note que l'entraînement améliore la vasodilatation endothélio-dépendante dès la 4^e semaine d'entraînement en endurance et qu'une restauration plus complète peut être obtenue à long terme. À l'inverse, l'arrêt de l'entraînement efface ces effets bénéfiques dès le 1^{er} mois, mettant en évidence l'importance d'un exercice régulier [2].

>>> Formation de collatérales

La présence d'un système collatéral bien développé améliore le pronostic après un SCA. Le développement de la circulation collatérale est bien prouvé chez l'animal après un entraînement physique. Il est également retrouvé chez l'homme [3] grâce à des méthodes de mesure indirectes per-coronarographie avec, semble-t-il, un effet dose-réponse de l'entraînement. Ces effets de l'entraînement physique sont liés à l'augmentation des forces de cisaillement vasculaire (*shear stress*) induite par la majoration du flux sanguin générant une néo-vascularisation coronaire. En outre, chez un patient avec ischémie myocardique résiduelle, l'entraînement au seuil ischémique initie également une collatéralisation, et ce sans effet délétère.

>>> Réparation de l'endothélium coronaire

L'exercice physique va promouvoir les phénomènes de réparation endothéliale au niveau coronaire grâce à la mobilisation par différents stimuli (notamment le VEGF, ou *Vascular endothelial growth factor receptor*) de cellules progénitrices issues de la moelle osseuse venant réendothélialiser les artères lésées.

4. Entraînement physique et risque de thrombose coronaire aiguë

Il faut enfin signaler l'innocuité d'un entraînement physique dès la première semaine après un syndrome coronarien aigu non compliqué : des craintes avaient, en effet, été émises concernant les risques de thrombose aiguë de stents ou de rup-

POINTS FORTS

- ➔ La prescription d'un programme global de réadaptation cardiovasculaire reste pertinente en ce début de XXI^e siècle, en améliorant de façon significative le pronostic vital et la qualité de vie des coronariens.
- ➔ L'exercice physique améliore, *via* le *shear stress*, le réseau coronaire : réduction et stabilisation de la plaque athéromateuse, meilleure vasodilatation endothélio-dépendante, réparation endothéliale et développement de réseaux de suppléance.
- ➔ La réadaptation est sûre après un SCA, sans surrisque de thrombose de stents ou de rupture de plaques.
- ➔ La prescription d'une réadaptation post-SCA reste très inégale et globalement faible en France, avec une moyenne nationale de 22,7 %. Des modes de prise en charge plus souples, privilégiant l'ambulatoire, voire le domicile, devront être développés.

ture de plaques liés à l'exercice. Une étude prospective, multicentrique, initiée par le groupe de travail GERS (*Groupe Exercice Réadaptation Sport*) de la Société Française de Cardiologie réunissant 3132 patients traités par stents après un SCA (5016 stents dont 41,4 % de stents actifs), sous traitement par bi-antiagrégation plaquettaire (97,2 % des cas), a montré un taux très faible de thromboses de stents : 4 patients, soit 2,9 cas pour 1000 patients, pour lesquels la moitié seulement des thromboses de stents était reliée à l'exercice. Ces phénomènes thrombotiques sont survenus dans deux cas en phase précoce (9 et 11 jours), et dans les deux autres cas en phase tardive de réadaptation cardiaque (77 et 228 jours).

Cette étude permet donc de conclure que l'entraînement est sûr et peut être réalisé précocement après *stenting* [4]. De plus, les effets bénéfiques de la réadaptation cardiaque après SCA et *stenting* sont avérés – en associant une moindre progression de la maladie athéromateuse sur l'ensemble du réseau coronaire et une moindre réduction de la lumière intrastent dans le groupe entraîné par rapport au groupe témoin – et corrélés à l'amélioration du profil de risque des patients [5].

5. Les mécanismes d'action

>>> Comment peut-on relier l'ensemble des effets bénéfiques ubiquitaires de l'entraînement physique sur le réseau coronaire ?

Il semble que ce "*primum movens*" soit lié à l'augmentation des forces de cisaillement (*shear stress*) générées par l'exercice, qui se comportent alors comme un mécano-transducteur permettant une activation de la NO-synthase et donc une plus grande production de monoxyde d'azote, ce qui explique les effets favorables de l'exercice sur la fonction endothéliale. Ce *shear stress* a d'autres effets : réduction des phénomènes oxydatifs, production de facteurs de croissance vasculaire avec mobilisation de cellules souches permettant l'angiogenèse et la réparation endothéliale. Ces mécanismes physiopathologiques confortent et expliquent les effets cliniques bénéfiques de la réadaptation cardiaque observés de longue date. Cette intervention remplit tous les critères de l'*evidence-based medicine*, associant pertinence de l'intervention, relation bénéfice-risque favorable, réversibilité des effets à l'arrêt de l'intervention,

Se connecter | S'inscrire

f t+ y+ in

R Rechercher

réalités CARDIOLOGIQUES

Abonnez-vous FEUILLETER >

ACCUEIL DOSSIERS ARTICLES FORMATION CONGRÈS PASSERELLES PATRIMOINE HISTOIRE ET PHILO

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE 2016



19 DÉCEMBRE 2016
Quoi de neuf dans l'angor stable ?

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE 2016



Quoi de neuf en insuffisance cardiaque ?



Intérêt des autres modalités d'imagerie dans l'évalu...



Évaluation du RA serré à bas débit

BILLET DU MOIS



18 DÉCEMBRE 2016

L'avenir va encore se faire attendre. À propos des stents résorbables.

Dans le domaine des idées, tout dépend de l'enthousiasme. Dans le monde réel, tout repose sur la persévérance. - Johann Wolfgang von Goethe Sur le papier, le stent coronaire résorbable est plein de promesses, une



17 NOVEMBRE 2016

Sur la "réforme" de l'orthographe. Quelle analogie avec la médecine ?



14 OCTOBRE 2016

ESC 2016 : quand négatif ne veut pas dire négatif...



23 JUIN 2016

Statines et antihypertenseurs en prévention primaire : les leçons de l'évaluation d'une polypill



7 AVRIL 2016

Traitement du diabète de type 2 : les



COURS

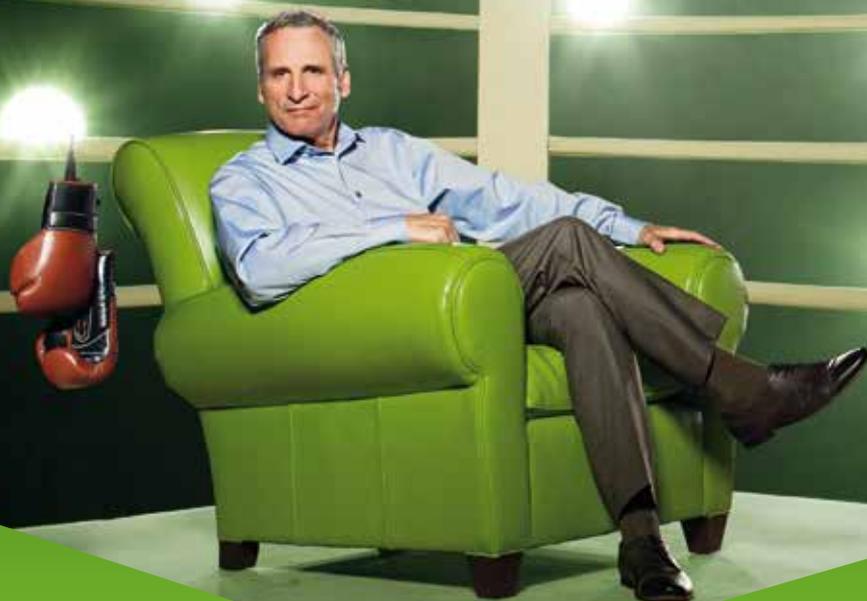
Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo

ARCHIVES NUMÉROS >



+ riche + interactif + proche de vous

LE PREMIER ROUND A ÉTÉ SUFFISAMMENT DIFFICILE.
JE NE SOUHAITE PAS EN VIVRE UN SECOND.



 **Efient**[®]
prasugrel 10_{mg}
comprimé pelliculé

► **6 ans d'expérience en France***

► **En phase d'entretien⁽¹⁾ :**
La simplicité d' 1 seule prise par jour jusqu'à 12 mois*****

Efient[®], en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la **prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes avec un syndrome coronaire aigu**, c'est - à - dire :

- angor instable [AI],
 - infarctus du myocarde sans sus - décalage du segment ST [NSTEMI],
 - infarctus du myocarde avec sus - décalage du segment ST [STEMI],
- traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée.**

Place d'Efient[®] 10 mg dans la prise en charge des SCA : chez les patients traités par angioplastie (ICP) pour un syndrome coronaire aigu, prasugrel (Efient[®]) est un médicament de 1^{ère} intention et représente une alternative à la prescription du clopidogrel (Plavix[®]) chez les patients de moins de 75 ans et de plus de 60 kg.

Le dosage à 10 mg/comprimé du prasugrel (Efient[®]) n'est pas recommandé chez les patients de plus de 75 ans ou de moins de 60 kg du fait d'une majoration du risque hémorragique.

Les données disponibles ne permettent pas de situer son intérêt par rapport au ticagrélor (Brilique[®]).⁽²⁾

Pour plus d'informations sur Efient[®] se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou en scannant le code à droite.

* Commercialisation depuis janvier 2010.

** Lors de la phase d'entretien du traitement. Initiation par une dose de charge de 60 mg puis dose d'entretien de 10 mg par jour. Chez les patients avec un AI/NSTEMI pour lesquels une coronarographie doit être réalisée dans les 48 heures après l'admission, la dose de charge doit être administrée uniquement au moment de l'ICP. Les patients sous Efient[®] doivent également prendre de l'acide acétylsalicylique tous les jours (dose de 75 mg à 325 mg).

*** À moins qu'un arrêt d'Efient[®] soit cliniquement indiqué.

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit Efient[®].

(2) HAS. Avis de la Commission de la Transparence Efient[®] 10 mg. 15 avril 2015.

Depuis un smartphone



Daiichi-Sankyo