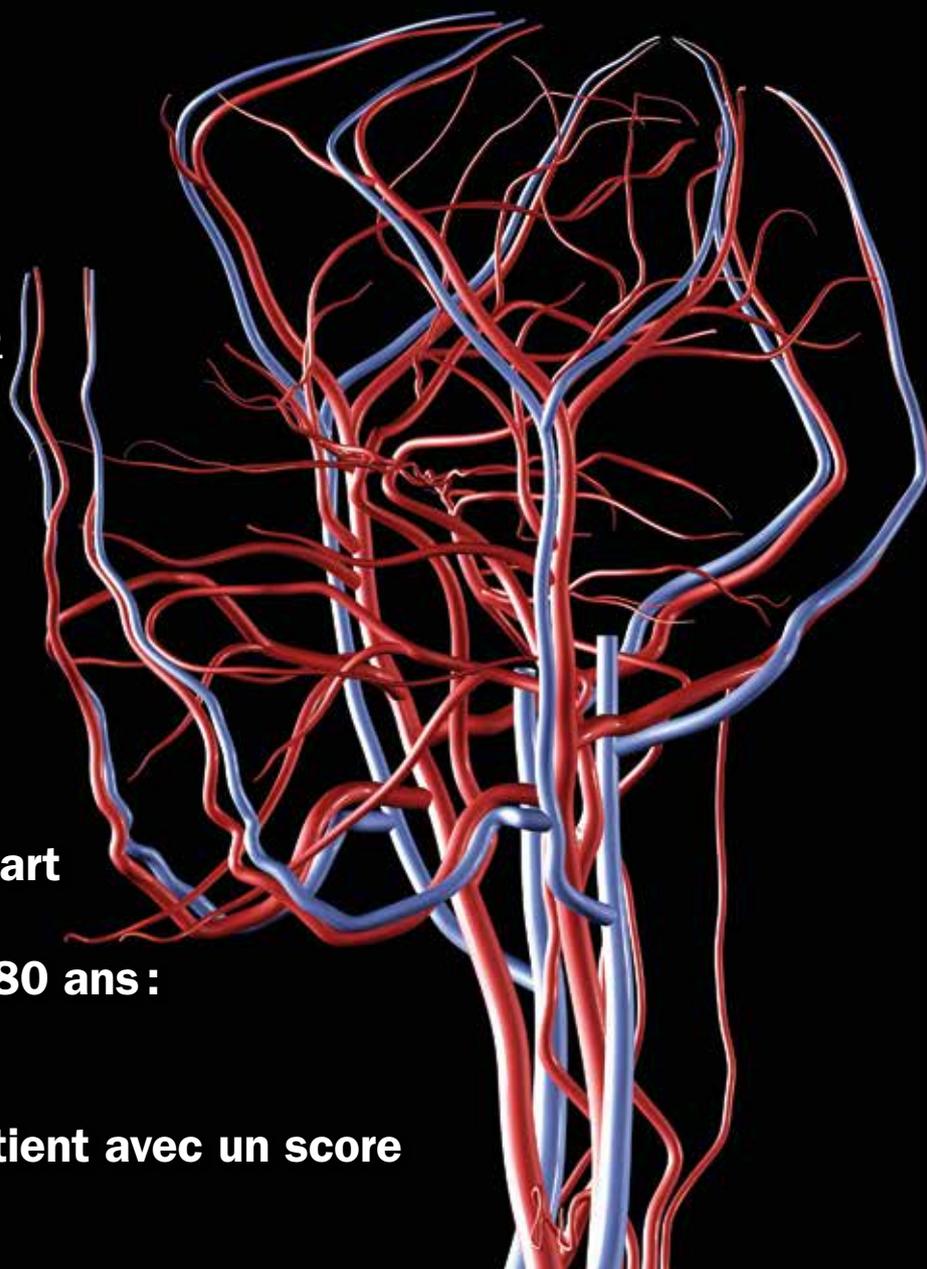


Le dossier :
Sténoses carotides

Le billet du mois de F. Diévert

**L'insuffisance cardiaque à 80 ans :
quel traitement ?**

**Doit-on anticoaguler un patient avec un score
CHA₂DS₂-VASc de 1 ?**





Entresto™

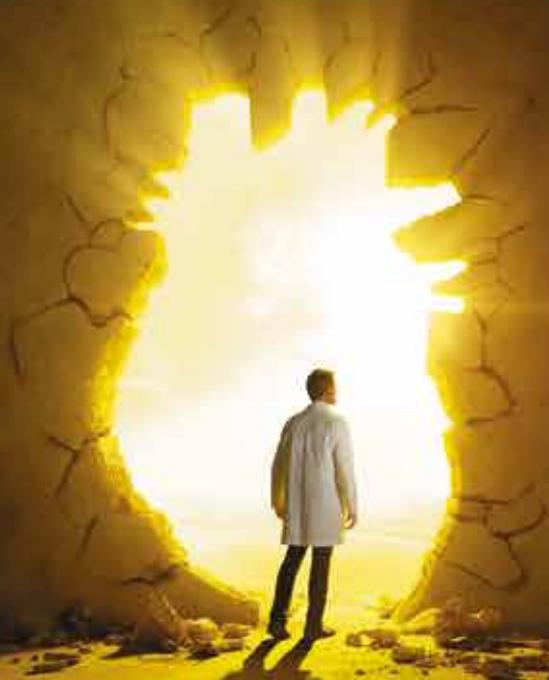
sacubitril/valsartan

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

Entresto™ est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.⁽¹⁾

Entresto™ peut être proposé aux patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA avec une FEVG $\leq 35\%$, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan et nécessitent une modification de traitement.⁽²⁾

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



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

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Entresto™
2. Avis de la commission de transparence Entresto™ 2016

 **NOVARTIS**

■ Billet du mois

À propos de l'albuminurie dans l'hypertension artérielle...



F. DIÉVERT
Clinique Villette, DUNKERQUE.

*“Je n’ai pas réussi à réparer vos freins alors j’ai réglé votre klaxon plus fort.”
~ Steven Wright*

La publication récente d’une méta-analyse évaluant la relation potentielle entre diminution de la microalbuminurie/albuminurie sous traitement anti-hypertenseur et diminution des événements cardiovasculaires (CV) majeurs est une occasion de réfléchir à la notion de critère intermédiaire, de critère de substitution et sur l’apport des méta-analyses.

Dans cet article, et par simplification, d’une part, le terme de microalbuminurie/albuminurie sera remplacé par le terme unique de protéinurie – mais en sous-entendant que les protéinuries abondantes (macroalbuminurie) ne sont pas couvertes, ici, par ce terme – et, d’autre part, le sujet concernera les patients ayant une hypertension artérielle (HTA) sans insuffisance rénale (c’est-à-dire sans débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min), qu’ils aient ou non un diabète.

■ Le problème de la protéinurie comme critère intermédiaire

Les études d’observation ont montré de façon concordante que l’existence d’une protéinurie, par rapport à son absence, est un marqueur de survenue de complications rénales et CV chez les patients ayant une HTA.

Dès lors, il a été envisagé que la réduction de la protéinurie devait être associée à une diminution parallèle des événements rénaux et CV chez les hypertendus (voire chez les non-hypertendus). Par conséquent, il a été proposé d’utiliser certaines classes thérapeutiques plutôt que d’autres dans la prise en charge de l’HTA et/ou du diabétique dès lorsqu’il y a une protéinurie, et ce afin d’améliorer le pronostic rénal et CV. Ce raisonnement tend à faire de la protéinurie un critère intermédiaire, voire un critère de substitution de l’effet des traitements dans l’HTA.

En d’autres termes, ce mode de raisonnement propose que, si un traitement pharmacologique permet tout à la fois de diminuer la pression artérielle et la protéinurie, son bénéfice clinique est supposé plus important que celui d’un traitement qui aurait pour

I Billet du mois

seul effet de réduire la pression artérielle sans action spécifique sur la protéinurie. Ce raisonnement tend donc à privilégier dans la prise en charge de l'HTA – et ce d'autant qu'il y a une protéinurie – les bloqueurs du système rénine-angiotensine : inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA 2).

Bien qu'ayant les apparences d'une certaine validité, ce raisonnement a cependant été remis en cause par plusieurs études qui ont eu, individuellement, des résultats contradictoires. Ces études ont une caractéristique commune : leur forte puissance due au grand nombre de patients inclus et au grand nombre d'événements survenus.

>>> Une première grande étude, parue en 2002, a semblé valider ce raisonnement : l'étude LIFE. Elle a comparé un ARA 2 à un bêtabloquant chez des patients hypertendus ayant une hypertrophie ventriculaire gauche. Elle a montré qu'il y avait un meilleur pronostic CV chez les patients ayant reçu l'ARA 2 par rapport à ceux qui avaient reçu le bêtabloquant, essentiellement du fait d'une réduction significative des AVC. En parallèle, la masse ventriculaire gauche et la protéinurie (lorsqu'elle était présente) a plus diminué sous ARA 2 que sous bêtabloquant. Et, en 2005 et 2006, les auteurs d'analyses complémentaires de cette étude ont montré qu'il semblait y avoir une corrélation, indépendante de la diminution de pression artérielle, entre la réduction de la protéinurie et celle des événements CV. Une implication *a priori* logique de cette étude était que la réduction de protéinurie est garante d'une diminution des événements CV et qu'il est donc préférable d'utiliser un traitement abaissant la protéinurie plutôt qu'un traitement n'ayant pas d'effet spécifique sur celle-ci.

>>> Puis, en 2008, vint l'étude ACCOMPLISH, qui a comparé l'association d'un IEC et d'un antagoniste calcique à l'association du même IEC

et d'un diurétique chez des hypertendus ayant une atteinte au moins d'un organe cible (maladie CV et/ou rénale). Cette étude a montré que l'association IEC-antagoniste calcique était supérieure à l'association IEC-diurétique pour réduire le risque d'événements CV majeurs. Une analyse complémentaire, publiée en 2010, a aussi montré que la première association était supérieure à la seconde pour réduire le risque de dégradation de la fonction rénale. Le paradoxe de cette étude est d'avoir montré en parallèle que la réduction de protéinurie a été plus importante (- 63 %) sous l'association IEC-diurétique que sous l'association IEC-antagoniste calcique (- 29 % ; $p < 0,0001$ pour la différence). Ainsi, dans cette étude, il n'y avait pas de relation entre l'importance de la diminution de protéinurie et la réduction des événements CV et/ou l'évolution de la fonction rénale lorsque deux groupes de patients, traités différemment, étaient comparés. Une implication *a priori* logique de cette étude était donc que la réduction de protéinurie n'est pas garante d'une réduction des événements CV et qu'il n'est pas utile d'avoir recours préférentiellement à un traitement réduisant la protéinurie plutôt qu'à un traitement n'ayant pas d'effet spécifique sur celle-ci.

>>> Enfin, toujours en 2008, les résultats principaux de l'étude ON TARGET ont été publiés ainsi que ceux d'une analyse complémentaire concernant les effets des traitements évalués sur la fonction rénale et la protéinurie. Cette étude a comparé le pronostic CV de trois groupes de patients randomisés pour recevoir soit un IEC, soit un ARA 2, soit une association du même IEC et du même ARA 2. Par rapport au groupe ayant reçu l'IEC, il n'y a eu aucune différence significative en termes de survenue d'événements CV majeurs chez les patients ayant reçu l'ARA 2 et chez ceux ayant reçu l'association IEC-ARA 2. Dans ce dernier groupe, la protéinurie a diminué de façon plus importante que dans le groupe ayant reçu l'IEC, mais il y a eu plus d'événements rénaux indési-

rables définis par un doublement de la créatininémie ou une nécessité de passage en dialyse. Une implication *a priori* logique de cette étude était donc que la réduction de la protéinurie n'est garante ni de la réduction des événements CV ni de celle des événements rénaux, et qu'il est inutile – voire éventuellement dangereux du point de vue rénal – d'avoir recours préférentiellement à un traitement réduisant la protéinurie plutôt qu'à un traitement n'ayant pas d'effet spécifique sur celle-ci.

Ainsi, en une décennie, la protéinurie est passée de critère intermédiaire, voire de critère de substitution de l'effet des traitements antihypertenseurs, à celui de marqueur du doute des médecins sur sa valeur spécifique dans le traitement de l'hypertension artérielle.

■ La méta-analyse de 2016

C'est donc afin de juger s'il y a une corrélation entre diminution de la protéinurie, et son ampleur, et diminution du risque CV que des auteurs italiens ont conduit une méta-analyse d'essais thérapeutiques contrôlés (*J Hypertens*, 2016;34:1689-1697).

Ils ont sélectionné des essais thérapeutiques randomisés et contrôlés comparant différents traitements antihypertenseurs et rapportant l'incidence des événements CV (mortalité CV, IDM [infarctus du myocarde] et AVC) et de la variation de la protéinurie entre l'état de base et la fin de l'étude. Ces études devaient avoir inclus des patients ayant une HTA (dont la majorité n'avait pas d'insuffisance rénale à l'inclusion) et avoir duré au moins 1 an en moyenne. À partir de ces études, les auteurs ont conduit deux analyses complémentaires.

>>> Une première analyse a pris en compte les données de 16 essais thérapeutiques ayant inclus 48 580 patients suivis en moyenne 48 mois. Cette

analyse a divisé les études en deux groupes :

- un premier groupe, qualifié de groupe d'études avec réduction de la protéinurie, comprenait les études dans lesquelles, au terme de l'étude, il y avait une différence de plus de 20 % de la protéinurie entre les groupes, que celle-ci ait diminué ou augmenté pendant l'étude ;
- un second groupe, qualifié de groupe d'études sans différence de protéinurie, comprenait les études dans lesquelles, au terme de l'étude, la différence de protéinurie entre les groupes était égale ou inférieure à 20 %, que celle-ci ait augmenté ou diminué durant l'étude.

Ce travail a montré que, lorsqu'il n'y a pas eu de différence de protéinurie entre les groupes durant l'étude, le risque CV n'a pas été significativement différent entre les groupes (RR : 1,04 ; IC 95 % : 0,116-1,26). En revanche, lorsqu'il y a une différence de protéinurie entre les groupes à l'issue de l'étude (et ici, même en prenant en compte les données de l'étude ACCOMPLISH), on observe une différence significative d'événements CV (RR : 0,45 ; IC 95 % : 0,23-0,85 ; $p < 0,001$ pour la différence entre les groupes sans et avec différence de plus de 20 % de la protéinurie). Plus encore, chez les patients dont la réduction de protéinurie a été la plus importante, la réduction des événements CV a aussi été plus importante. Une méta-régression conduite à partir de ces données a indiqué qu'après ajustement à la variation de pression artérielle sous traitement, chaque diminution de 30 % de la protéinurie est associée à une diminution de 16,2 % de l'incidence des événements CV majeurs ($p = 0,033$). Cet effet paraît indépendant de l'âge, de la pression artérielle systolique ou diastolique moyenne à l'inclusion et de l'année de publication de l'étude.

>>> Une deuxième analyse a pris en compte les données de 6 études comprenant 36 325 patients suivis en moyenne 60 mois. Elle a montré que, chez les

patients dont la protéinurie a diminué ou est restée stable, l'incidence des événements CV est significativement moindre que chez les patients dont la protéinurie s'est majorée durant l'étude (RR : 0,49 ; IC 95 % : 0,36-0,68).

Quelles conclusions ? Quelles questions ? Quelles hypothèses nouvelles ?

L'apport d'une méta-analyse consiste à augmenter la puissance d'une analyse pour mieux évaluer l'ampleur d'effet d'un traitement et/ou, plus justement, pour juger de l'effet de ce traitement lorsque plusieurs études ont des résultats divergents. De ce fait, comme les résultats d'études individuelles concernant la protéinurie étaient divergents, on pourrait conclure au terme de ce travail que la réduction de la protéinurie chez les hypertendus est bien un marqueur de réduction des événements CV. Cela pourrait avoir comme implication que la protéinurie serait un critère substitutif de l'effet des traitements. Ce qui impliquerait alors, comme envisagé initialement dans la prise en charge de l'HTA, de favoriser des traitements réduisant la protéinurie, voire plus encore, de faire en sorte que la protéinurie régresse de la façon la plus ample possible.

Ce raisonnement et ses implications sont-ils valides au terme de ce travail (notamment à l'aune de l'ensemble des travaux jusqu'ici disponibles sur le sujet) ? Il demeure fortement probable que la réponse à cette question est non. Et les auteurs de ce travail ne vont ainsi pas jusqu'à envisager une telle conclusion puisqu'ils terminent leur publication en écrivant : *“La réduction de la protéinurie sous traitement antihypertenseur est associée à une réduction du risque d'événements CV cliniques. Nos données suggèrent que les modifications de protéinurie pourraient représenter un critère intermédiaire valable concernant les événements CV*

dans l'HTA.” C'est très bien écrit car cela ne va pas au-delà de ce que permet de conclure leur étude. En parlant de cette façon de critère substitutif, il n'est pas indiqué – même si pour certains cela peut paraître implicite – qu'il s'agit en fait d'un critère substitutif de l'effet d'un traitement, mais il pourrait peut-être s'agir d'un autre type de critère substitutif...

Pour comprendre les enjeux ici discutés, il est utile de déterminer à quelle(s) question(s) ce type de recherches essaie de répondre.

>>> Une première question est : sachant que, chez l'hypertendu, la protéinurie est prédictive du risque d'événements CV, est-ce que sa réduction est aussi prédictive de la réduction des événements CV ? La réponse est oui : plus la protéinurie diminue, plus le risque CV diminue. En fait, une expression plus adaptée devrait être “plus la protéinurie diminue, plus le risque CV est faible”, la causalité ne pouvant être démontrée.

>>> Une seconde question en découle : sachant qu'il y a une corrélation entre diminution de la protéinurie et risque CV moindre, faut-il tout faire pour réduire la protéinurie, notamment utiliser certaines classes thérapeutiques plutôt que d'autres, afin de diminuer le risque CV des patients traités ? Une réponse positive ne peut pas être donnée à une telle question. Pourquoi ? Parce que, comme on l'a vu dans les propos initiaux de cet article, dans l'étude ACCOMPLISH, il y a, dans un groupe traité, une plus grande réduction de protéinurie mais plus d'événements CV que dans un autre groupe lui aussi traité. De même, dans l'étude ON TARGET, il y a, dans un groupe traité, une plus grande réduction de protéinurie et pas de différence d'événements CV – et même plus d'événements rénaux – que dans un autre groupe traité.

Ces données sont-elles compatibles avec celles de la méta-analyse ? Ou, en d'autres termes, la méta-analyse, en asso-

I Billet du mois

ciant les résultats de toutes ces études divergentes, rend-t-elle bien compte de l'effet moyen potentiel ? C'est-à-dire de la relation réelle entre variation de la protéinurie sous traitement et variation des effets CV ? De fait, comme indiqué, la méta-analyse publiée procède d'un choix particulier : elle distingue les études selon que la différence de protéinurie entre les groupes est supérieure ou inférieure à 20 %, et ce afin de comparer deux groupes d'études : ceux où la protéinurie est différente et ceux où elle ne serait pas différente entre les groupes. Malgré cette limite, liée au choix fait, ses auteurs indiquent que leurs conclusions restent valides car renforcées par la seconde analyse qu'ils font en comparant un groupe d'études où la protéinurie est très différente entre les groupes par rapport à un groupe d'études où elle est peu différente, voire absente.

Ils auraient pu faire un autre choix : comparer les études selon que la différence de protéinurie entre les groupes a été jugée significative par leurs auteurs même si cette différence est inférieure à 20 %. C'est ainsi le cas de l'étude ON TARGET : la différence de protéinurie entre les groupes est inférieure à 20 %, mais cette différence est statistiquement significative du fait du grand nombre de patients inclus. Or, dans le choix que font les auteurs de la méta-analyse, cette étude – qui ne montre pas de différence dans l'incidence des événements CV entre les groupes comparés – est classée dans le groupe d'études sans différence de protéinurie entre les groupes, et ce parce qu'inférieure au seuil (arbitrairement ?) choisi de 20 %. Cet élément semble donc bien limiter la portée de ce travail et les implications à en tirer.

Alors, comment réconcilier toutes ces données à la fois paradoxales et complexes ? Parmi les possibilités, on peut envisager de refaire le travail en

disposant des données individuelles des patients inclus dans chacune des études prises en compte et/ou de faire une autre analyse complémentaire dans la méta-analyse, groupant les études selon que la différence de protéinurie a été jugée significative par leurs auteurs spécifiques, et ce afin d'analyser si les résultats observés restent concordants.

Il y a, pour l'instant en tout état de cause, une autre solution possible qui consiste à envisager une autre hypothèse, c'est-à-dire une autre façon d'appréhender la valeur à accorder à la protéinurie, en reprenant les données d'une analyse complémentaire de l'étude ON TARGET, parue en 2011 (*J Am Soc Nephrol*, 2011;22:1353-1364). Cette analyse a pris en compte les patients au sein de chaque groupe traité dans l'étude et indépendamment du traitement reçu. Elle a montré que les patients dont la protéinurie avait le plus diminué au fil du temps, et donc indépendamment du traitement reçu, avaient une incidence moindre d'événements CV. Et les auteurs en concluent, *a priori* fort justement : *“Cela suggère que la surveillance de la protéinurie est une stratégie utile pour aider à prédire le risque cardiovasculaire.”* On remarque la sémantique particulière de cette conclusion : il ne s'agit plus maintenant de prédire l'effet d'un traitement, mais bien le risque CV. En d'autres termes, la protéinurie sous traitement resterait un marqueur de risque CV mais ne serait pas le marqueur de l'effet du traitement.

Dès lors, une nouvelle hypothèse peut être avancée qui, en l'état actuel des connaissances, fournit une explication plausible aux paradoxes observés : la protéinurie serait le marqueur d'un état physiologique particulier rendant compte d'un risque d'événements CV plus élevé et sa réduction serait aussi le marqueur d'un état physiologique particulier rendant compte d'un meilleur pro-

nostic, non pas lié au traitement utilisé, mais intrinsèque au patient traité.

Ainsi, il deviendrait explicable que, lorsque l'on compare deux traitements dans une étude de forte puissance, il n'y a pas de corrélation entre la variation de la protéinurie et celle de l'incidence des événements CV. En revanche, lorsqu'à l'intérieur d'un même groupe de patients traités par un même traitement, on compare l'incidence des événements CV, il devient logique de constater qu'il y a une moindre incidence chez ceux ayant la plus faible protéinurie et/ou la plus grande diminution de protéinurie. Le traitement n'aurait pas d'effet spécifique et le terrain expliquerait ce qui est observé.

La protéinurie pourrait donc être, en l'état actuel des données disponibles, un marqueur d'un terrain particulier : plus elle est élevée, plus le risque CV est élevé ; plus elle diminue sous traitement, plus le risque CV diminue car le patient dont la protéinurie diminue n'est pas le même que celui dont la protéinurie ne diminue pas.

La protéinurie ne semble donc pas devoir être considérée comme un facteur de risque ni devoir guider le choix vers un traitement spécifique plutôt qu'un autre chez l'hypertendu sans insuffisance rénale.

Et, ainsi, dans la pratique, lorsqu'un médecin constate qu'une protéinurie diminue sous traitement, il est conforté à envisager que le patient est à moindre risque CV qu'un patient dont la protéinurie ne diminue pas.

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

COMITÉ D'HONNEUR

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

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. 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. Iung, Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe, Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman, Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher, Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert, Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont, Dr J.M. Foulit, Dr D. Himbert, Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain, Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massoure, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziäud, 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

DIRECTEUR DE LA RÉDACTION

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

SECRETARIAT 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 : 1^{er} trimestre 2017

Sommaire

Janvier 2017

Cahier 1

n° 324



BILLET DU MOIS

- 3** À propos de l'albuminurie dans l'hypertension artérielle...
F. Diévert

LE DOSSIER

Sténoses carotides

- 8** En pratique on retiendra
- 9** Éditorial :
Sténoses carotides : chirurgie, stenting ou traitement médical seul ?
J.-L. Mas
- 11** Sténoses carotides symptomatiques
L. Mechtouff
- 18** Sténoses carotides asymptomatiques
J.-L. Mas, D. Calvet
- 22** Sténoses carotides : peut-on identifier les patients à risque d'AVC par écho-Doppler ?
V. Larrue, A. Diard, C. Gautier, J.-N. Poggi
- 27** Sténose carotide : un marqueur de risque coronaire
D. Calvet

REVUES GÉNÉRALES

- 31** L'insuffisance cardiaque à 80 ans : quel traitement ?
M. Galinier, O. Toulza
- 39** Doit-on anticoaguler un patient avec un score CHA₂DS₂-VASc de 1 ?
N. Badenco

Un bulletin d'abonnement est en page 17.

Un cahier 2 "European Society of Cardiology 2016 Actualités sur les antithrombotiques" est routé avec ce numéro.

Image de couverture :
Aaliya Landholt@Shutterstock.com

Le dossier – Sténoses carotides

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Sténoses carotides symptomatiques

- Les sténoses carotides sont responsables d'environ 10 à 15 % des infarctus cérébraux avec un taux de récurrence précoce élevé.
- La chirurgie est le traitement de référence de la sténose carotide symptomatique avec un bénéfice très net pour les sténoses comprises entre 70 et 99 %, plus modeste entre 50 et 69 %, et avec un délai optimal dans les deux premières semaines.
- Le *stenting* est associé à un risque d'accident vasculaire cérébral ou de décès périopératoire globalement plus élevé que la chirurgie, mais il prévient le risque de récurrence à long terme aussi bien que la chirurgie.

Sténoses carotides asymptomatiques

- Le risque de premier infarctus cérébral dans le territoire d'une sténose carotide athéroscléreuse de 60 % ou plus a diminué au cours des 20 dernières années. Il est globalement inférieur à 1 % par an.
- La valeur ajoutée de la revascularisation des sténoses carotides asymptomatiques chez les patients recevant un traitement médical optimal est controversée et fait l'objet de nouveaux essais thérapeutiques.
- La décision de revasculariser une sténose carotide asymptomatique doit être individualisée.

Sténoses carotides : peut-on identifier les patients à risque d'AVC par écho-Doppler ?

- L'écho-Doppler carotide et le Doppler transcrânien permettent de caractériser les sténoses carotides asymptomatiques à risque d'AVC.
- Les plaques anéchogènes ou majoritairement anéchogènes, les plaques irrégulières, les sténoses évolutives, la présence de signaux microemboliques, la diminution de la réactivité vasculaire cérébrale sont associées à un risque accru d'AVC indépendamment du degré de sténose.
- Ces critères sont utilisés pour affiner les indications de la chirurgie préventive chez les patients porteurs d'une sténose asymptomatique.

Sténose carotide : un marqueur de risque coronaire

- Chez les patients ayant eu un accident ischémique cérébral d'origine artérielle, la présence et la sévérité de l'athérosclérose carotide sont des facteurs prédictifs indépendants de la présence de sténose coronaire occulte.
- Chez les patients ayant une sténose carotide symptomatique, l'extension de la maladie athéroscléreuse à l'autre carotide est également un très bon facteur prédictif de mort coronaire, plus que la sévérité de la sténose carotide elle-même.
- Les personnes ayant un souffle carotide ont plus de 2 fois plus de risques d'avoir un infarctus du myocarde ou de mourir d'une cause vasculaire que les personnes sans souffle carotide.
- La décision de dépister une maladie coronaire asymptomatique chez les patients porteurs d'une sténose carotide (symptomatique ou asymptomatique) doit rester individuelle.

Le dossier – Sténoses carotides

Éditorial

Sténoses carotides : chirurgie, stenting ou traitement médical seul ?



J.-L. MAS

Université Paris Descartes, Inserm UMR-S 894,
Service de Neurologie et Unité Neurovasculaire
Hôpital Sainte-Anne, PARIS.

Les sténoses carotides athéroscléreuses (> 50 %) sont responsables d'environ 10 % des accidents ischémiques cérébraux (infarctus cérébral et accidents ischémiques transitoires). Si le risque de premier infarctus cérébral lié à une sténose carotide est relativement faible, celui de récurrence est beaucoup plus important, notamment dans les semaines qui suivent le premier infarctus. Plusieurs essais contrôlés randomisés, réalisés il y a plus de 25 ans pour les plus anciens, ont montré que la chirurgie carotide associée au traitement médical de prévention vasculaire diminuait significativement l'incidence des infarctus cérébraux chez les patients ayant une sténose carotide athéroscléreuse serrée. Le bénéfice est particulièrement important chez les patients ayant une sténose carotide symptomatique supérieure à 70 %. Ce statut de traitement de référence des sténoses carotides serrées a été récemment remis en question, aussi bien pour les sténoses symptomatiques que pour les sténoses asymptomatiques, en raison du développement du *stenting* carotide, d'une part, et des avancées du traitement médical, d'autre part.

Les essais thérapeutiques comparant le *stenting* à la chirurgie carotide chez des patients ayant une sténose carotide symptomatique ou asymptomatique ont globalement montré que le *stenting* comportait un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral (AVC) lié à l'intervention que la chirurgie mais que, passé la période de l'intervention, les deux techniques avaient une efficacité similaire pour prévenir la survenue d'un infarctus cérébral ipsilatéral. Ces essais ont aussi montré que, contrairement aux craintes initiales, le *stenting* n'était pas associé à un risque plus élevé de resténose que la chirurgie.

La controverse entre les tenants et les opposants du *stenting* repose sur la définition du critère évaluant la sécurité de la procédure. Les études européennes ont utilisé le critère classique (AVC ou décès dans les 30 jours de la procédure), alors que les études américaines ont aussi pris en compte la survenue d'un infarctus du myocarde, dont la fréquence était plus élevée dans les 30 jours de la chirurgie, "compensant" ainsi l'excès de risque d'AVC lié au *stenting*. Ce choix est critiquable dans la mesure où les infarctus du myocarde étaient asymptomatiques dans 40 % des cas et sans retentissement sur la qualité de vie, contrairement aux AVC liés aux procédures. La prochaine étape à franchir concernant le *stenting* consistera à identifier les facteurs liés au patient ou à la procédure elle-même associés à un plus haut risque d'AVC du *stenting*. À cet égard, il a été montré que le risque d'AVC associé au *stenting* (et non celui associé à la chirurgie) augmentait avec l'âge du patient, si bien que

Le dossier – Sténoses carotides

l'excès de risque d'AVC lié au *stenting* ne devenait significatif qu'après 65-70 ans. Avant 65-70 ans, les deux techniques ont un profil bénéfice/risque identique.

La prévention vasculaire a considérablement progressé au cours des 20 dernières années grâce à un meilleur contrôle des facteurs de risque médicaux ou liés au style de vie ainsi qu'au développement de nouveaux médicaments comme les statines. Ces progrès se sont accompagnés d'un déclin des risques vasculaires. Plusieurs études montrent que le risque de premier infarctus cérébral ipsilatéral en l'absence de revascularisation est plus faible actuellement (< 1 % par an) qu'il ne l'était au temps des essais randomisés. Si la revascularisation carotide n'est pas remise en question chez les patients ayant une sténose carotide récemment symptomatique, dont le risque de récurrence est très élevé, en revanche la question est à nouveau posée de savoir si une revascularisation carotide, qu'elle soit chirurgicale ou par *stenting*, peut réduire de façon significative le risque d'infarctus cérébral ipsilatéral par rapport à un traitement médical optimal. De nouveaux essais thérapeutiques sont en cours ou en préparation pour répondre à cette question. En attendant leurs résultats, la décision d'une revascularisation carotide ne semble devoir être envisagée que chez des patients ayant des caractéristiques cliniques et en imagerie associées à un risque plus élevé que la moyenne d'infarctus cérébral ipsilatéral, ayant une espérance de vie permettant d'envisager un réel bénéfice du traitement et ayant été informés des risques d'infarctus cérébral ipsilatéral sous traitement médical seul, ainsi que des risques et des incertitudes sur les bénéfices de la revascularisation par chirurgie ou *stenting* carotide.

Les sténoses carotides constituent aussi un excellent marqueur de la diffusion de la maladie athéroscléreuse. En effet, la présence d'une sténose carotide ou d'un simple souffle carotide augmente le risque de survenue d'un infarctus du myocarde et d'un décès de cause vasculaire. Les patients ayant une sténose carotide ont également un risque plus élevé d'avoir des sténoses coronaires occultes. Cependant, la décision de dépister une maladie coronaire asymptomatique chez les patients porteurs d'une sténose carotide symptomatique ou asymptomatique doit rester individuelle et toujours tenir compte de la faisabilité des différentes stratégies de prévention spécifiques à la coronaropathie asymptomatique.

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

I Le dossier – Sténoses carotides

Sténoses carotides symptomatiques

RÉSUMÉ: On considère que 10 à 15 % des infarctus cérébraux sont en rapport avec une sténose athéroscléreuse de la carotide interne. Le risque de récurrence précoce est important, d'autant plus que l'événement neurologique vient de se produire. Le traitement médical est toujours indiqué.

La chirurgie a montré un net bénéfice en cas de sténose comprise entre 70 et 99 %. Le bénéfice est plus modeste en cas de sténose comprise entre 50 et 69 %. Dans ce cas, l'indication chirurgicale est discutée en fonction des caractéristiques du patient. Un délai maximal de 2 semaines entre l'événement neurologique et la chirurgie est recommandé.

Le *stenting* est associé à un plus haut risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de décès périopératoires que la chirurgie. Mais, à long terme, le risque de récurrence d'infarctus ipsilatéral est le même quelle que soit la technique de revascularisation utilisée initialement. Le *stenting* pourrait donc s'adresser à des patients bien sélectionnés, pour lesquels le risque périopératoire lié au *stenting* est proche de celui lié à la chirurgie, ou en cas de contre-indication à la chirurgie.



L. MECHTOUFF

Unité Neurovasculaire, Hôpital neurologique Pierre Wertheimer, CHU de Lyon, BRON.

De la plaque carotidienne à l'accident ischémique transitoire ou à l'infarctus cérébral

La plaque athéroscléreuse de la carotide interne peut conduire à la survenue d'un accident ischémique transitoire (AIT) ou d'un infarctus cérébral ipsilatéral.

Les classifications étiologiques actuelles sont fondées sur le degré de sténose pour déterminer l'imputabilité de la plaque dans la survenue d'un infarctus cérébral, le seuil étant fixé à 50 %. Environ 10-15 % des infarctus cérébraux sont en rapport avec une sténose carotide (c'est-à-dire $\geq 50\%$).

Indépendamment du degré de sténose, la composition de la plaque peut rendre compte de sa vulnérabilité. La présence d'une chape fibreuse fine et/ou rompue,

d'un cœur lipidique ou d'un hémorragie intra-plaque est associée à un risque accru d'infarctus cérébral [1]. Certaines plaques carotidiennes non sténosantes, $< 50\%$, seraient ainsi à l'origine d'infarctus cérébraux dits cryptogoniques.

Le mécanisme est le plus souvent thromboembolique, la rupture de la plaque conduisant à la formation d'un thrombus qui peut ensuite se fragmenter et emboliser en aval. Plus rarement, le mécanisme est hémodynamique, en rapport avec une hypoperfusion en aval d'une sténose serrée ou d'une occlusion *in situ* [2].

La localisation de l'infarctus est souvent jonctionnelle ("watershed infarct"), aux confins de deux territoires artériels. Pour autant, cette localisation n'est pas exclusive du mécanisme hémodynamique.

Le dossier – Sténoses carotides

L'imagerie vasculaire

L'imagerie vasculaire cervicale doit être réalisée dès que possible, dans les 24 heures après un AIT ou un infarctus cérébral.

L'angiographie numérisée était l'examen de référence pour quantifier une sténose carotide dans les essais randomisés, mais elle n'est plus utilisée à titre diagnostique en raison de son caractère invasif. D'autres méthodes d'évaluation, non invasives, sont utilisées : l'écho-Doppler, l'angiographie par résonance magnétique et l'angiomodensitométrie (fig. 1).

Ces techniques d'imagerie permettent de détecter et de quantifier une sténose carotide. Le degré de sténose peut être exprimé de deux façons différentes en

fonction du référentiel utilisé (fig. 2). Dans cet article, le degré de sténose est exprimé selon la méthode NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial). La concordance de deux examens est souhaitable avant de poser une indication de revascularisation.

L'écho-Doppler a l'avantage d'apporter, outre des informations morphologiques, des informations hémodynamiques. Il peut être couplé à un Doppler transcrânien à la recherche de microembolies cérébraux asymptomatiques ou HITS (High intensity transient signals).

L'angiographie par résonance magnétique et l'angiomodensitométrie présentent l'intérêt d'explorer l'ensemble des artères cervicales à partir de la crosse aortique ainsi que les artères intracrâ-

niennes. L'IRM de plaque apporte des informations plus précises que l'écho-Doppler ou l'angiomodensitométrie sur la composition de la plaque.

Risque de récurrence d'infarctus cérébral et autres événements vasculaires

Après un AIT ou un infarctus cérébral en rapport avec une sténose carotide, il existe un risque de récurrence plus important qu'après un AIT ou un infarctus cérébral d'autre cause [3]. Le risque de récurrence est d'autant plus élevé que l'événement neurologique vient de se produire. Il est maximal durant les deux premières semaines, proche de 10 % dans les études les plus récentes, puis il décroît. Les études dans lesquelles le traitement médical a été optimal (double

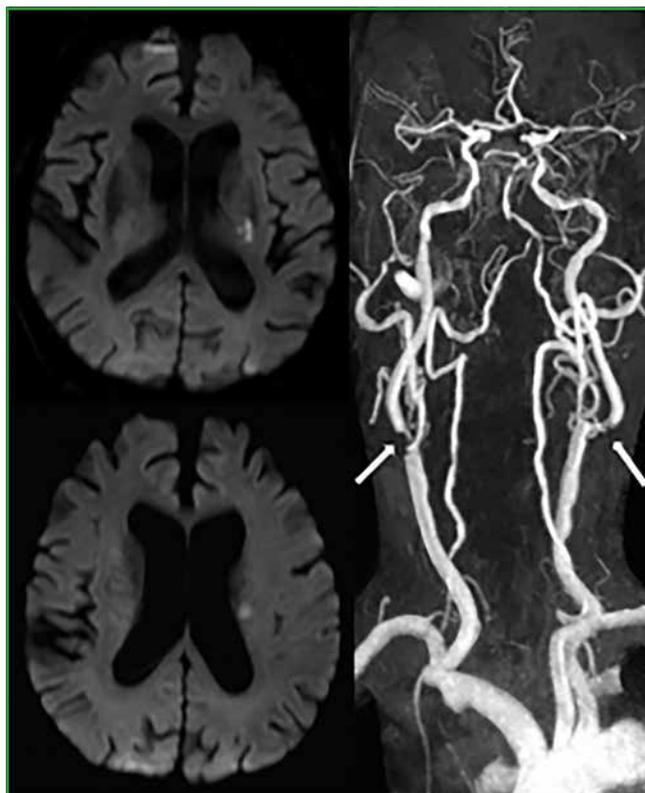


Fig. 1 : IRM (séquences de diffusion) et angio-IRM montrant un infarctus sylvien gauche profond et jonctionnel limité en rapport avec une sténose carotide gauche modérée (flèche); découverte fortuite d'une sténose carotide asymptomatique droite serrée (flèche).

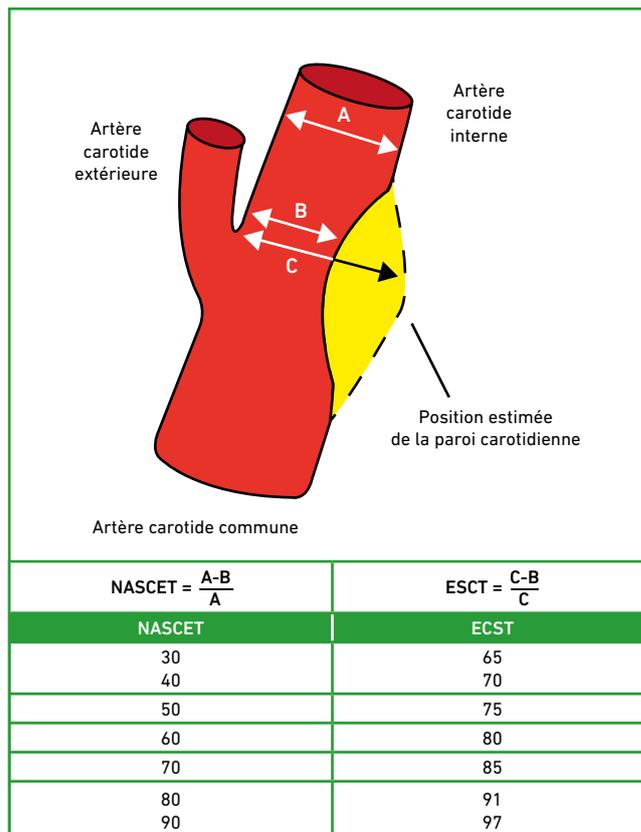


Fig. 2 : Mesure de la sténose carotidienne selon les méthodes NASCET et ECST et correspondance (Réalités Cardiológicas n° 221, novembre 2006).

antiagrégation plaquettaire, statines...) font état d'un moindre taux de récurrence.

Dans le bras médical des études sur la chirurgie, l'âge, le sexe masculin, la présence de facteurs de risque et/ou d'antécédents vasculaires, la survenue d'un accident hémisphérique (AIT ou infarctus) plutôt que rétinien, la sévérité de la sténose (en dehors des sténoses très serrées), le caractère ulcéré ou irrégulier de la plaque sont associés au risque de récurrence [4]. De même, l'hémorragie intraplaque et l'enregistrement de HITS sont associés au risque de récurrence.

Un modèle de prédiction du risque de récurrence d'infarctus cérébral à 1 et 5 ans, dérivé des données de l'étude ECST, est disponible en ligne (<http://www.stroke.ox.ac.uk/model/form1.html>)

Après un AIT ou un infarctus cérébral, quelle qu'en soit la cause, le risque d'infarctus du myocarde et de décès d'origine vasculaire est d'environ 2 % par an. La présence d'une sténose cervicale – carotidienne ou vertébrale – ou intracrânienne est associée à la présence d'une sténose coronarienne asymptomatique après un AIT ou un infarctus cérébral. Une ou plusieurs sténoses coronariennes ≥ 50 % asymptomatiques sont présentes chez 20 % de l'ensemble des patients et chez environ 30 % des patients porteurs d'une sténose cervicale ou intracrânienne [5].

■ Traitement

1. Traitement médical

>>> Traitement antithrombotique

L'aspirine (160-300 mg/j) a montré qu'elle réduisait le risque de récurrence précoce à la phase aigüe d'un infarctus cérébral. Des données récentes suggèrent que la double antiagrégation plaquettaire aspirine + clopidogrel débutée précocement après un AIT ou un infarctus cérébral mineur, quelle qu'en soit la

cause, réduirait le risque de récurrence d'accident vasculaire cérébral (AVC). En cas de sténose carotide, la double antiagrégation plaquettaire a montré qu'elle réduisait les HITS comparée à l'aspirine seule [6].

Au long cours, les antiagrégants plaquetitaires, dont l'aspirine (75-325 mg/j), ont montré qu'ils réduisaient le risque d'événement vasculaire majeur après un AIT ou un infarctus cérébral non cardioembolique mais également le risque d'AVC après chirurgie d'une sténose carotide.

>>> Statines

Le bénéfice du traitement par statines à la phase aigüe d'un AIT ou infarctus cérébral en rapport avec une sténose carotide est suggéré par des données observationnelles. Au long cours, le traitement par statines diminue le risque de récurrence et le risque d'événement vasculaire majeur après un AIT ou un AVC quelle qu'en soit la cause. L'analyse en sous-groupe a montré que, parmi ces patients, ceux dont l'événement vasculaire était en rapport avec une sténose carotide bénéficiaient davantage du traitement par statines que les autres sous-groupes étiologiques [7].

>>> Traitement antihypertenseur

Il existe une relation continue entre la pression artérielle (PA) et le risque de récurrence après un AIT ou un infarctus cérébral. Le bénéfice d'abaisser la PA après un AIT ou un infarctus cérébral est largement démontré. En cas de sténose serrée ou d'occlusion carotide, l'abaissement de la pression artérielle peut conduire à une réduction de la perfusion cérébrale et donc à un risque théorique de récurrence par mécanisme hémodynamique. Les données disponibles montrent que seuls les patients porteurs d'une sténose carotide bilatérale serrée, ≥ 70 %, semblent présenter un risque accru de récurrence en cas d'abaissement de la pression artérielle [8]. En dehors de ce cas particulier, l'abaissement progressif de la PA semble être bénéfique.

2. Chirurgie carotide

Le traitement chirurgical est le traitement de référence de la sténose carotidienne athéroscléreuse.

Trois essais randomisés ont montré la supériorité de l'endartériectomie carotidienne associée au traitement médical comparée au traitement médical seul chez les patients ayant eu un AIT ou un infarctus cérébral non invalidant en rapport avec une sténose carotide : *European Carotid Surgery trial* (ECST), *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET) et *Veterans Affairs Cooperative Studies Program* (VACS).

La méta-analyse (n = 6092, 3 études) de ces trois essais a montré que le risque d'AVC ou de décès périopératoire – autrement dit survenant dans les 30 jours suivant la chirurgie – était de 7,1 %, mais ce risque est actuellement plus faible [9]. Les facteurs de risque d'AVC ou de décès périopératoire sont le sexe féminin, la présence d'une artériopathie des membres inférieurs, un accident hémisphérique plutôt que rétinien et la présence d'une occlusion carotide controlatérale.

Il existait un net bénéfice de la chirurgie en cas de sténose carotide supérieure ≥ 70 % (en dehors des pseudo-occlusions, c'est-à-dire de sténoses très serrées avec hypoplasie post-sténotique), avec une réduction absolue de 15,9 % (p < 0,001) du risque d'infarctus cérébral, d'AVC ou de décès périopératoire à 5 ans (**fig. 3**). Le bénéfice était plus modeste en cas de sténose comprise entre 50 et 69 %, avec une réduction absolue de 4,6 % (p = 0,04) du risque d'infarctus cérébral, d'AVC ou de décès périopératoire à 5 ans. Le bénéfice était nul pour des sténoses < 50 %. En cas de "pseudo-occlusion", le bénéfice de la chirurgie était marginal à 2 ans et incertain à 5 ans.

Les patients qui bénéficiaient le plus de la chirurgie étaient les hommes et les

Le dossier – Sténoses carotides

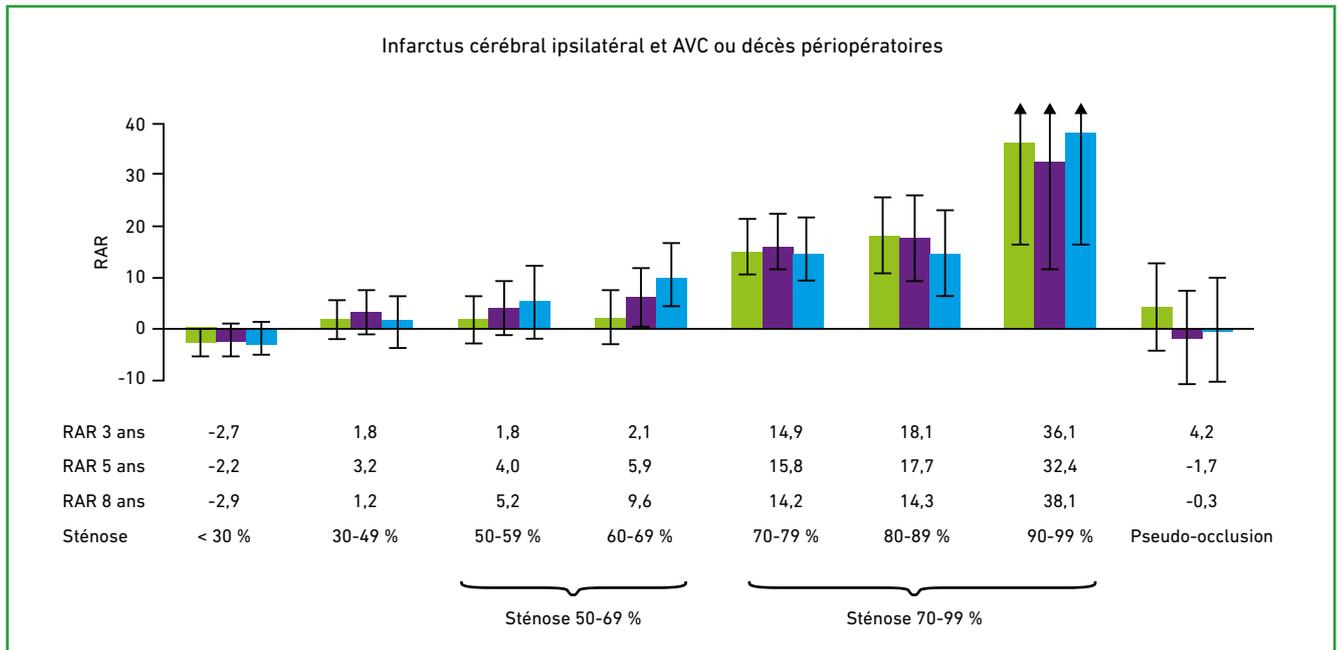


Fig. 3 : Effet de la chirurgie comparée au traitement médical seul en cas de sténose carotide en fonction de la sévérité de cette dernière (d'après [8]). AVC: accident vasculaire cérébral; RAR: réduction du risque absolu.

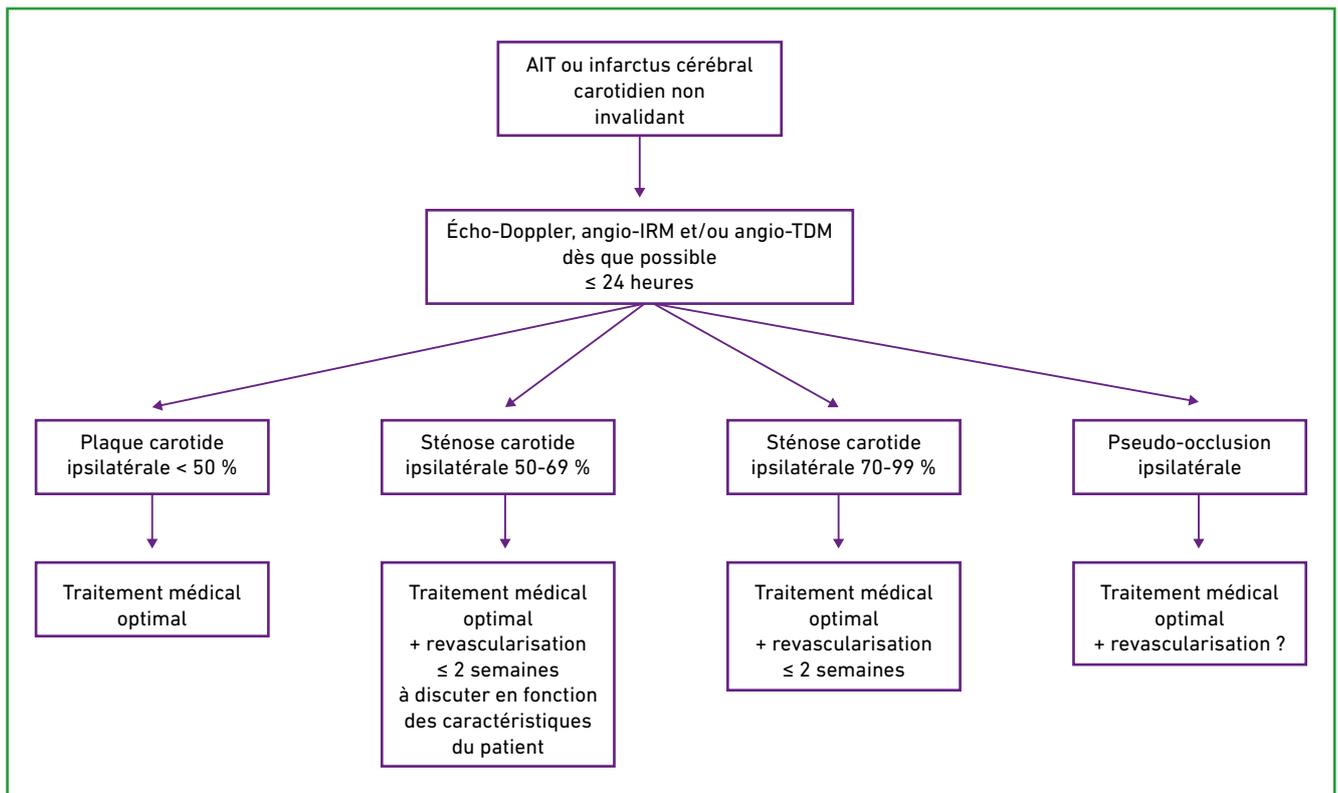


Fig. 4 : Arbre décisionnel après un AIT ou un infarctus cérébral en fonction des données de l'imagerie carotidienne (inspiré des recommandations de la Haute Autorité de Santé [10]).

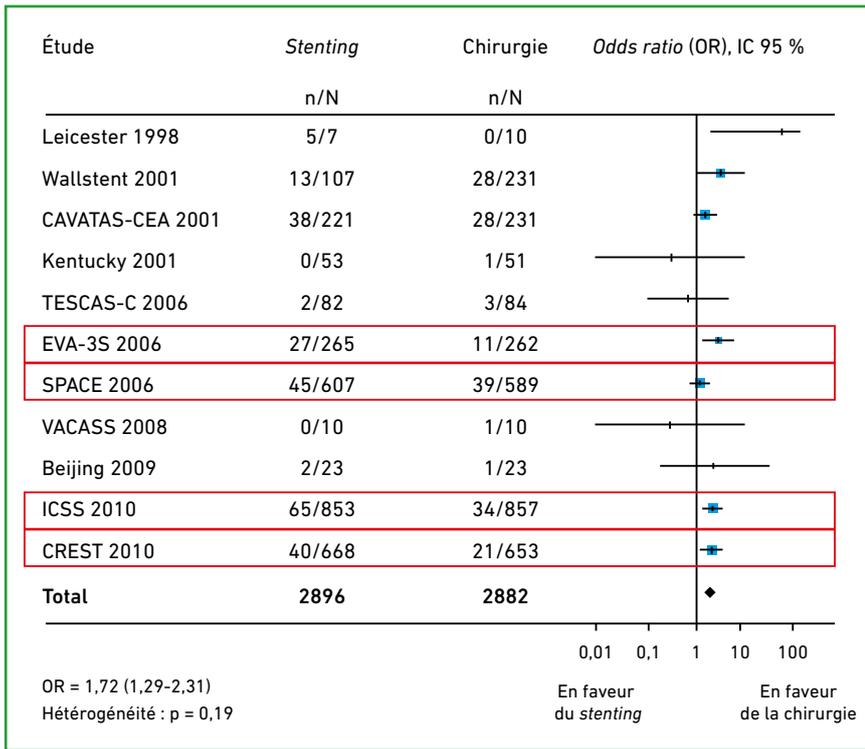


Fig. 5 : Risque périopératoire (AVC ou décès dans les 30 jours) lié à la chirurgie ou au stenting d'une sténose carotide symptomatique (d'après [11]). OR : Odds ratio ; IC : intervalle de confiance.

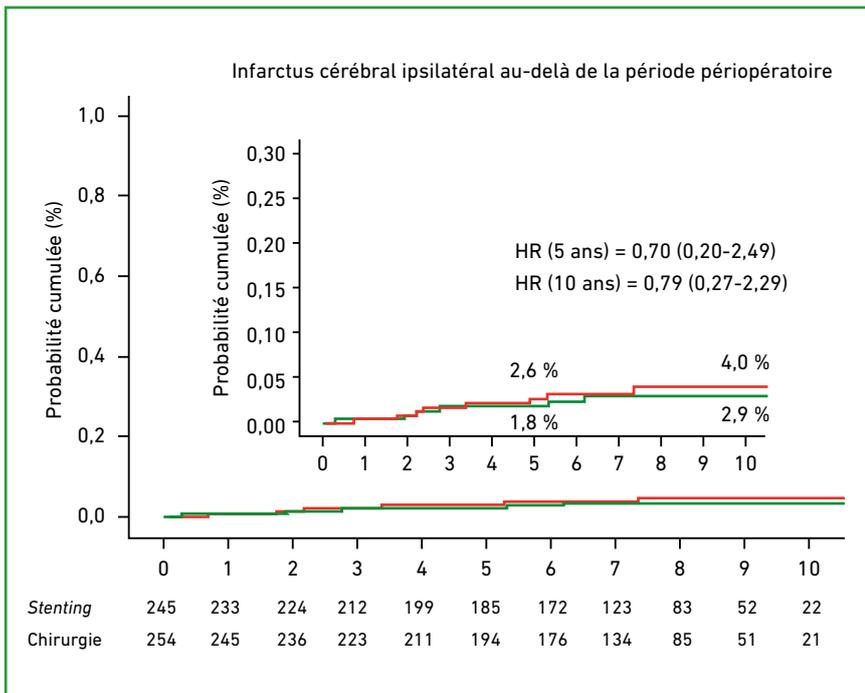


Fig. 6 : Risque d'infarctus ipsilatéral à long terme, au-delà de la période périopératoire, après chirurgie et stenting d'une sténose carotide symptomatique (d'après [14]). HR : Hazard ratio.

patients âgés [4]. Le bénéfice de la chirurgie était plus important chez les patients randomisés dans les deux premières semaines. Mais le délai minimal entre l'événement neurologique et la chirurgie n'est pas défini. Une revascularisation précoce pourrait permettre de prévenir le risque de récurrence, mais elle pourrait exposer à un risque périopératoire plus important.

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) sont fondées sur les résultats de ces essais thérapeutiques [10] (fig. 4).

3. Stenting carotide

Le stenting est une alternative thérapeutique à la chirurgie. Les quatre principaux essais randomisés ayant évalué le stenting comparé à la chirurgie dans le cadre de sténoses symptomatiques et/ou asymptomatiques sont : *Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis* (EVA-3S), *Stent-Protected Angioplasty Versus Carotid Endarterectomy* (SPACE), *The International Carotid Stenting Study* (ICSS) et *The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial* (CREST). La méta-analyse de la *Cochrane* (n = 7 572 patients, 16 essais) a montré que le stenting était associé à un risque accru d'AVC ou de décès périopératoire (Odds ratio [OR] : 1,72 ; intervalle de confiance [IC] 95 % : 1,29-2,31) [11] (fig. 5). L'incidence de lésions ischémiques récentes visibles à l'IRM (séquence de diffusion), la plupart du temps asymptomatiques, était également plus élevée après stenting.

Les patients ≥ 70 ans ont un risque multiplié par deux de complications périopératoires en cas de stenting comparé à la chirurgie, probablement du fait d'une anatomie vasculaire moins favorable et d'une charge athéroscléreuse plus importante [12]. En revanche, le risque périopératoire est le même chez les sujets plus jeunes. Des facteurs anatomiques tels qu'une sténose carotide

Le dossier – Sténoses carotides

longue (> 10 mm), une angulation $\geq 60^\circ$ entre la carotide commune et la carotide interne et une sténose carotide du côté gauche sont associés à un risque périopératoire lié au *stenting* plus important [13]. La sévérité des lésions de la substance blanche en préopératoire est également associée au risque de complications périopératoires lié au *stenting*. De même, l'expérience de l'opérateur est importante, le risque étant plus faible avec des opérateurs réalisant au moins six procédures par an.

Le *stenting* était associé à un risque plus élevé de resténose (OR : 2,41 ; IC 95 % : 1,28-4,53), mais les données les plus récentes rapportent un taux de resténose faible, de l'ordre de 6 % à 2 ans, aussi bien après *stenting* qu'après chirurgie. Le *stenting* était néanmoins associé à un plus faible risque d'infarctus du myocarde (OR : 0,44 ; IC 95 % : 0,23-0,87) – bien que la définition de l'infarctus du myocarde soit variable selon les études –, de paralysie de nerfs crâniens (OR : 0,08 ; IC 95 % : 0,05-0,14) et d'hématome cervical ou au point de ponction (OR : 0,37 ; IC 95 % : 0,18-0,77).

Au-delà de la période périopératoire, le risque d'infarctus cérébral ipsilatéral est faible, quelle que soit la technique de revascularisation utilisée initialement [14] (fig. 6).

Quelle technique de revascularisation choisir ?

Les essais ont montré jusque-là que le *stenting* était globalement associé à un risque périopératoire plus élevé que la chirurgie. Mais, à long terme, le risque d'infarctus ipsilatéral est le même, quelle que soit la technique de revascularisation utilisée initialement. Le *stenting*, moins invasif que la chirurgie, pourrait être une alternative à la chirurgie chez certains patients bien sélectionnés, pour lesquels le risque périopératoire associé au *stenting* est proche de celui de la chirurgie. Ces patients ont soit un

risque lié à la chirurgie élevé (sténose post-radique, resténose, occlusion carotide controlatérale) – et dans ce cas, la HAS recommande d'envisager le *stenting* après discussion pluridisciplinaire bien que son bénéfice ne soit pas prouvé chez ce type de patients – soit un risque lié au *stenting* faible (âge < 70 ans...).

La règle clinique SCAR a été développée pour aider à sélectionner les patients dont le risque périopératoire lié au *stenting* est proche de celui lié à la chirurgie [15]. Elle repose sur la présence ou l'absence de quatre facteurs (sexe, occlusion controlatérale, âge, resténose), les patients porteurs d'une occlusion carotide controlatérale ou d'une resténose ainsi que les femmes < 75 ans étant à plus faible risque (SCAR négatif).

Le *stenting* peut également être envisagé lorsqu'une indication de revascularisation est retenue mais que la chirurgie est contre-indiquée ou que la sténose n'est pas accessible à la chirurgie.

Perspectives

1. Bénéfice de la revascularisation des sténoses les moins à risque ?

Les essais comparant le traitement chirurgical au traitement médical ont été conduits dans les années 90, avant la généralisation des traitements médicaux optimaux (antiagrégation plaquettaire simple voire double, statines, contrôle de la pression artérielle, mesures hygiéno-diététiques telles que le sevrage tabagique...). Le bénéfice de la revascularisation associée au traitement médical optimal comparé au traitement médical optimal seul est actuellement incertain pour les sténoses les moins à risque et fait l'objet d'un essai randomisé.

2. Amélioration du profil bénéfice/risque du *stenting* ?

Une meilleure sélection des patients, l'amélioration du *design* des stents et des

dispositifs de protection cérébrale ainsi qu'une plus grande expérience des opérateurs devraient conduire à améliorer le profil bénéfice/risque du *stenting*.

BIBLIOGRAPHIE

1. STARY HC, CHANDLER AB, DINSMORE RE *et al.* A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 1995;92:1355-1374.
2. GOLLEDGE J, GREENHALGH RM, DAVIES AH. The symptomatic carotid plaque. *Stroke*, 2000;31:774-781.
3. LOVETT JK, COULL AJ, ROTHWELL PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology*, 2004;62:569-573.
4. ROTHWELL PM, ELIASZIW M, GUTNIKOV SA *et al.* Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*, 2004;363:915-924.
5. CALVET D, TOUZÉ E, VARENNE O *et al.* Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in ischemic stroke patients: the PRECORIS study. *Circulation*, 2010;121:1623-1629.
6. MARKUS HS, DROSTE DW, KAPS M *et al.* Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation*, 2005;111:2233-2240.
7. SILLESEN H, AMARENCO P, HENNERICI MG *et al.* Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*, 2008;39:3297-3302.
8. ROTHWELL PM, HOWARD SC, SPENCE JD. Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke*, 2003;34:2583-2590.

I Le dossier – Sténoses carotides

Sténoses carotides asymptomatiques

RÉSUMÉ : Le risque de premier infarctus cérébral sous traitement médical dans le territoire d'une sténose carotide athéroscléreuse est plus faible actuellement (< 1 % par an) qu'il ne l'était au temps des essais randomisés ayant montré que la chirurgie carotide diminuait ce risque comparativement au traitement médical.

Ce déclin du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) chez les patients non opérés est attribué aux progrès de la prévention des maladies vasculaires. La question est donc à nouveau posée de savoir si une revascularisation carotide permet de réduire de façon significative le risque d'infarctus cérébral ipsilatéral chez un patient recevant un traitement médical optimal.

De nouveaux essais thérapeutiques sont en cours ou en préparation pour y répondre. En attendant les résultats de ces études, la décision d'une revascularisation carotide ne semble devoir être envisagée que chez les patients ayant des caractéristiques associées à un plus haut risque d'infarctus cérébral ipsilatéral et une espérance de vie permettant d'envisager un bénéfice du traitement.



J.-L. MAS, D. CALVET

Service de Neurologie et Unité Clairefontaine
Hôpital Sainte-Anne,
Université Paris Descartes, Inserm UMR-S 894,
DHU NeuroVasc Sorbonne Paris-Cité,
Inserm U894, PARIS.

Les sténoses carotides athéroscléreuses sont responsables d'environ 10 % des infarctus cérébraux et des accidents ischémiques transitoires (AIT). Environ 3 % des hommes et 2 % des femmes ont une sténose carotide de plus de 50 %. Après 80 ans, la prévalence est d'environ 10 % chez les hommes et 6 % chez les femmes [1]. Compte tenu du vieillissement de la population et d'un accès facilité à l'imagerie vasculaire, un nombre croissant de sténoses carotides asymptomatiques sont identifiées.

L'endartériectomie carotide est le traitement de référence des sténoses carotides serrées. Associée à un traitement médical, elle diminue le risque à long terme d'infarctus cérébral ipsilatéral, mais au prix d'un risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) et de décès liés à l'intervention. Les progrès de la prévention des maladies vasculaires ont remis à l'ordre du jour le débat autour du bénéfice de cette chirurgie chez les patients ayant une sténose carotide asymptomatique.

Essais contrôlés randomisés comparant la chirurgie carotide au traitement médical

Deux essais randomisés [2-4] conduits dans les années 90 ont montré que, comparativement au traitement médical seul, la chirurgie carotide réduisait d'environ 50 % le risque d'infarctus cérébral ipsilatéral chez les patients ayant une sténose carotide asymptomatique ≥ 60 % (*tableau I*). Cependant, ces études n'ont pas permis d'obtenir un consensus sur l'utilité de cette chirurgie, comme en témoigne la proportion très variable d'un pays à l'autre des endartériectomies carotides réalisées pour une sténose carotide asymptomatique, allant de 0 % au Danemark à 16 % au Royaume-Uni, 68 % en Italie et 90 % aux États-Unis [5,6].

La controverse repose sur le fait que les patients ayant eu une sténose carotide asymptomatique ont un risque faible d'infarctus ipsilatéral ne permettant d'escompter qu'un bénéfice modeste de la chirurgie.

Essai	N	Risque opératoire (%)	Risque d'AVC à 5 ans (%)		RRR par la chirurgie (%)	RAR par la chirurgie (%)
			Médical	Chirurgie		
ACAS [2]	1662	2,3	11,0*	5,1*	54	5,9
ACST [3]	3120	2,8	11,8	6,4	46	5,4

*AVC ipsilatéral.
RRR : réduction relative du risque ; RAR : réduction absolue du risque.

Tableau I : Essais randomisés comparant la chirurgie carotide au traitement médical seul chez des patients ayant une sténose carotide asymptomatique.

Dans les bras médicaux d'ACAS [2] et d'ACST [3], le risque annuel d'AVC ipsilatéral était d'environ 2 % et la réduction absolue de risque par la chirurgie de 1 % par an seulement (**tableau I**). En d'autres termes, environ 100 patients devaient être opérés par an pour éviter 1 AVC. À titre de comparaison, environ 10 patients avec une sténose carotide symptomatique ou 30 patients avec une fibrillation atriale doivent être opérés pour prévenir 1 AVC par an [7, 8].

■ Progrès du traitement médical

La controverse sur l'utilité de la chirurgie carotide asymptomatique s'est accentuée récemment en raison du constat établissant que le risque annuel d'infarctus ipsilatéral chez les patients traités médicalement est actuellement nettement plus faible qu'il ne l'était dans les essais cliniques randomisés. Ainsi, le risque annuel d'AVC chez les patients traités médicalement était de 3,5 % dans l'étude ACAS publiée en 1995, de 2,4 % dans les 5 premières années de l'étude ACST publiée en 2004 et de 1,4 % par an dans les 5 dernières années dans une étude plus récente publiée en 2010. Les risques annuels d'AVC ipsilatéral étaient ici respectivement de 2,2 %, 1,1 % et 0,7 % [7].

Ces données, issues d'essais randomisés, sont concordantes avec celles provenant d'études observationnelles. Elles suggèrent que le risque annuel d'infarctus cérébral ipsilatéral à une sténose carotide

asymptomatique pourrait actuellement se situer entre 0,5 et 1 % [8, 9], soit un risque très proche de celui observé dans CREST [10] et ACT I [11] après chirurgie ou *stenting*, compte non tenu des AVC liés à l'intervention.

Le déclin du risque d'AVC est très vraisemblablement dû aux progrès du traitement médical de prévention vasculaire, avec notamment une utilisation plus large des statines (un traitement qui diminue les risques d'AVC et d'événement cardiovasculaire ainsi que le nombre de patients nécessitant une revascularisation carotide [12]), un contrôle plus strict de la pression artérielle et une diminution des facteurs liés au style de vie, comme la diminution du tabagisme. Ainsi, dans ACST [3, 4], la proportion de patients sous statines a augmenté de 10 % pour atteindre plus de 80 % pendant l'étude.

La plupart des patients inclus dans les essais de chirurgie carotide pour sténose asymptomatique n'avaient pas reçu un traitement médical qui serait aujourd'hui considéré comme optimal. La question est donc posée de savoir si le bénéfice de la chirurgie justifie toujours son risque opératoire d'AVC ou de décès, même si les risques de la chirurgie semblent aussi avoir diminué avec le temps. Ils étaient de 2,3 % et 2,8 % dans ACAS [2] et ACST [3], et de 1,4 % et 1,7 % dans CREST [10] et ACT I [11], sachant que les risques des procédures interventionnelles observés dans les essais thérapeutiques sont rarement reproduits en pratique courante.

Essais contrôlés randomisés comparant le *stenting* à la chirurgie carotide

Deux essais randomisés [10, 11] ont récemment comparé le *stenting* à la chirurgie carotide chez les patients ayant une sténose carotide asymptomatique. Dans l'étude CREST [10] portant sur 1 181 patients, le risque d'AVC ou de décès opératoire était de 2,5 % après *stenting* et de 1,4 % après chirurgie (HR : 1,88 ; IC 95 % : 0,79-4,42). À 10 ans, dans une analyse regroupant les patients ayant une sténose carotide symptomatique ou asymptomatique, il n'existait pas de différence significative concernant le critère de jugement principal (AVC, décès ou infarctus du myocarde liés à l'intervention ou AVC ipsilatéral pendant le suivi) entre les deux groupes (11,8 % vs 9,9 % pour la chirurgie ; HR : 1,10 ; IC 95 % : 0,83-1,44). En revanche, il existait une différence en faveur de la chirurgie lorsque les infarctus du myocarde liés à l'intervention (asymptomatiques dans 40 % des cas) étaient exclus de l'analyse (11,9 % vs 7,9 % pour la chirurgie ; HR : 1,37 ; IC 95 % : 1,01-1,86 ; p = 0,04).

Dans l'étude ACT I [11], portant sur 1 453 patients âgés de moins de 80 ans, le risque d'AVC ou de décès opératoire était de 2,9 % après *stenting* et de 1,7 % après chirurgie (p = 0,33). Les auteurs ont conclu à la non-infériorité du *stenting* par rapport à la chirurgie pour le critère jugement principal (AVC, décès ou infarctus du myocarde liés à l'intervention ou AVC ipsilatéral pendant le suivi) dont l'incidence était de 3,8 % et 3,4 % à 1 an, respectivement (p = 0,01 pour la non-infériorité). Dans l'analyse à 5 ans, il n'y avait pas de différence significative entre les deux techniques concernant le risque d'AVC, d'AVC non lié à la procédure ou de décès.

La critique majeure que l'on peut faire à ces études est l'absence d'un groupe contrôle de patients sous traitement médical optimal seul.

Le dossier – Sténoses carotides

Identification des patients à risque d'infarctus cérébral ipsilatéral plus élevé que la moyenne

Dans la mesure où le bénéfice global de la revascularisation carotide est, au mieux, marginal, il est crucial d'identifier les patients porteurs d'une sténose carotide asymptomatique ayant un risque d'infarctus ipsilatéral plus élevé que la moyenne et qui pourraient bénéficier d'une revascularisation carotide.

1. Âge, sexe, espérance de vie

Dans l'étude ACST [3, 4], il n'y avait pas de différence significative concernant la chirurgie chez les 650 patients âgés de plus de 75 ans. Ces patients avaient une espérance de vie courte (la moitié d'entre eux étaient décédés dans les 5 ans de cause sans rapport avec la sténose) et tout bénéfice net aurait probablement été chez eux de faible durée. Avant 75 ans, le bénéfice de la chirurgie était plus modeste chez la femme que chez l'homme, avec une réduction absolue du risque d'infarctus cérébral de 0,6 % par an [4].

L'espérance de vie est un facteur clé du processus de décision d'une revascularisation. Toute condition réduisant l'espérance de vie limitera le bénéfice potentiel net de la revascularisation. Dans l'étude de Wallaert *et al.* [13], les facteurs suivants étaient associés à une diminution de l'espérance de vie après chirurgie carotide pour une sténose asymptomatique : âge avancé, diabète, tabagisme, insuffisance cardiaque, bronchopneumopathie chronique obstructive, insuffisance rénale, non-utilisation de statines, sténose carotide controlatérale. Selon le nombre et le type des facteurs de risque, trois profils de risque – élevé, moyen ou faible – ont été définis. Les patients ayant un profil de risque élevé avaient une survie à 5 ans de 51 %, tandis que ceux qui étaient à risque intermédiaire ou à faible risque avaient une survie à 5 ans de

94 % et 80 % respectivement. De plus, les patients ayant une espérance de vie limitée sont souvent à plus haut risque de revascularisation.

2. Facteurs neurologiques

La diminution de la réactivité vasculaire cérébrale (*cf. article V. Larrue*) et, à un moindre degré, la présence d'un infarctus asymptomatique ipsilatéral de type embolique [14] ont été associées à un risque ultérieur d'AVC.

3. Marqueurs d'instabilité de la plaque

Les caractéristiques d'une plaque athéroscléreuse instable (susceptible de se compliquer d'accidents thromboemboliques) sont un cœur nécrotique riche en lipides, une chape fibreuse fine ou rompue, et la présence de cellules inflammatoires, d'ulcération et d'hémorragie intra-plaque. Ce concept a conduit au développement de techniques d'imagerie, principalement ultrasonores ou par résonance magnétique, visant à identifier les sténoses carotides associées à un risque plus élevé que la moyenne d'infarctus cérébral ipsilatéral.

Les principaux marqueurs ultrasonores sont la **progression rapide et importante de la sténose** carotide, les **plaques majoritairement anéchogènes** et la détection de **signaux emboliques au Doppler transcrânien** (*cf. article V. Larrue*). En imagerie par résonance magnétique, la présence d'une **hémorragie intra-plaque**, d'un cœur nécrotique riche en lipides ou d'une chape fibreuse amincie ou rompue a été associée à une augmentation du risque d'infarctus cérébral ipsilatéral [15]. L'hémorragie intra-plaque est le marqueur ayant la meilleure reproductibilité intra et inter-observateur. Le développement de marqueurs circulants ou en imagerie de l'inflammation de la plaque est une autre piste pour identifier les patients à plus haut risque d'infarctus cérébral.

De nouveaux essais thérapeutiques sur les sténoses carotides asymptomatiques

L'absence d'études comparant le traitement médical optimal contemporain à la chirurgie carotide souligne la nécessité d'essais thérapeutiques randomisés chez des patients ayant une sténose carotide asymptomatique pour savoir lesquels, parmi ceux recevant un traitement médical optimal, bénéficient d'une revascularisation carotide. Plusieurs essais ont été mis en place en Europe et aux États-Unis.

Les études SPACE-2 [16], CREST-2 (NCT02089217) et ECST-2 (ISRCTN 97744893) évaluent le bénéfice d'une revascularisation carotide chez des patients ayant une sténose carotide asymptomatique, non sélectionnés sur un risque particulier d'infarctus cérébral ipsilatéral et recevant un traitement médical optimal.

L'étude SPACE-2 [16] a été arrêtée prématurément en raison d'un taux d'inclusion insuffisant. L'étude ACTRIS (NCT02841098), sur le point de démarrer en France, vise à montrer la supériorité de la chirurgie carotide sur le traitement médical optimal chez les patients ayant une sténose carotide asymptomatique, sélectionnés sur des caractéristiques associées à un risque plus élevé que la moyenne d'infarctus cérébral ipsilatéral. Les patients à haut risque sont définis par la présence d'une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : progression rapide et importante de la sténose carotide, présence d'une hémorragie intra-plaque à l'IRM, diminution de la réserve circulatoire cérébrale, présence de microsignaux emboliques au Doppler transcrânien.

Conclusion

La valeur ajoutée de la revascularisation des sténoses carotides asymptomatiques par rapport au traitement médical

moderne est incertaine. Elle est en cours de réévaluation dans des essais randomisés. En attendant les résultats de ces études, la décision d'une revascularisation carotide ne semble devoir être envisagée que chez des patients ayant des caractéristiques cliniques et en imagerie associées à un risque plus élevé que la moyenne d'infarctus cérébral ipsilatéral, ayant une espérance de vie permettant d'envisager un réel bénéfice du traitement et ayant été informés des risques d'infarctus cérébral ipsilatéral sous traitement médical seul, ainsi que des risques et des incertitudes sur les bénéfices de la revascularisation par chirurgie ou *stenting* carotide.

BIBLIOGRAPHIE

1. DE WEERD, GREVING JP, HEDBLAD B *et al.* Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke*, 2010;41:1294-1297.
2. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*, 1995;273:1421-1428.
3. HALLIDAY A, MANSFIELD A, MARRO J *et al.* Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*, 2004;363:1491-1502.
4. HALLIDAY A, HARRISON M, HAYTER E *et al.* Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet*, 2010;376:1074-1084.
5. VIKATMAA P, MITCHELL D, JENSEN LP *et al.* Variation in clinical practice in carotid surgery in nine countries 2005-2010. Lessons from VASCUNET and recommendations for the future of national clinical audit. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2012;44:11-17.
6. WANG FW, ESTERBROOKS D, KUO YF *et al.* Outcomes after carotid artery stenting and endarterectomy in the Medicare population. *Stroke*, 2011;42:2019-2025.
7. NAYLOR AR. Why is the management of asymptomatic carotid disease so controversial? *Surgeon*, 2015;13:34-43.
8. ABBOTT AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke*, 2009;40:e573-e583.
9. ROTHWELL PM. Carotid stenting: more risky than endarterectomy and often no better than medical treatment alone. *Lancet*, 2010;375:957-959.
10. BROTT TG, HOBSON RW 2ND, HOWARD G *et al.* Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*, 2010;363:11-23.
11. ROSENFELD K, MATSUMURA JS, CHATURVEDI S *et al.* Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med*, 2016;374:1011-1020.
12. SILLESEN H, AMARENCO P, HENNERICI MG *et al.* Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*, 2008;39:3297-3302.
13. WALLAERT JB, CRONENWETT JL, BERTGES DJ *et al.* Optimal selection of asymptomatic patients for carotid endarterectomy based on predicted 5-year survival. *J Vasc Surg*, 2013;58:112-118.
14. KAKKOS SK, SABETAI M, TEGOS T *et al.* Silent embolic infarcts on computed tomography brain scans and risk of ipsilateral hemispheric events in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg*, 2009;49:902-909.
15. GUPTA A, BARADARAN H, SCHWEITZER AD *et al.* Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 2013;44:3071-3077.
16. ECKSTEIN HH, REIFF T, RINGLEB P *et al.* SPACE-2 Investigators. SPACE-2: a missed opportunity to compare carotid endarterectomy, carotid stenting, and best medical treatment in patients with asymptomatic carotid stenoses. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2016;51:761-765.

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

Le dossier – Sténoses carotides

Sténoses carotides : peut-on identifier les patients à risque d'AVC par écho-Doppler ?

RÉSUMÉ : L'écho-Doppler carotide et le Doppler transcrânien permettent de caractériser les sténoses carotides asymptomatiques à risque d'AVC.

Des études de cohortes ont montré que les plaques anéchogènes, les plaques irrégulières, les sténoses évolutives, la présence de signaux microemboliques et la diminution de la réactivité vasculaire cérébrale sont associées à un risque accru d'AVC indépendamment du degré de sténose.

Il est rationnel d'utiliser ces variables pour sélectionner les malades susceptibles de tirer un bénéfice maximum du traitement chirurgical préventif. L'efficacité d'une telle stratégie doit cependant être évaluée par des essais contrôlés randomisés.



V. LARRUE¹, A. DIARD², C. GAUTIER³,
J.-N. POGGI⁴

¹ Département de Neurologie, CHU de TOULOUSE.

² Médecine vasculaire, LANGOIRAN.

³ Explorations fonctionnelles cardiovasculaires, CHRU de LILLE.

⁴ Service de Médecine interne et vasculaire, Centre hospitalier intercommunal de TOULON-LA SEYNE-SUR-MER.

L'estimation du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) en aval d'une sténose de la carotide a longtemps reposé uniquement sur la mesure du degré de sténose. Cette approche était justifiée par les résultats d'essais contrôlés randomisés montrant l'efficacité préventive de la chirurgie carotide chez des patients sélectionnés en fonction du degré de sténose.

Des études de cohortes ont montré depuis qu'il était possible d'affiner la prédiction du risque d'AVC en prenant en compte d'autres variables liées à la plaque, toutes évaluées par écho-Doppler carotide (EDC) ou Doppler transcrânien (DTC). L'utilisation de ces variables permet de définir des sous-groupes de malades à plus haut risque d'AVC.

Elle est particulièrement intéressante chez les patients porteurs d'une sténose asymptomatique pour qui le bénéfice net de la chirurgie décidée en fonction du seul degré de sténose est faible.

Degré de sténose

La quantification des sténoses à l'EDC repose sur des critères vélocimétriques. On tient compte du pic de vitesse systolique, de la vitesse en fin de diastole et du rapport des vitesses systoliques au niveau de la sténose et de la carotide commune. Les seuils utilisés sont ceux retenus par le consensus de la *Society of Radiologists in Ultrasound* qui distingue les artères normales, les sténoses < 50 %, les sténoses comprises entre 50 et 69 %, les sténoses ≥ 70 %, les préocclusions et les occlusions [1]. L'utilisation de l'écho-Doppler transcrânien et de critères supplémentaires proposés par deux autres consensus [2, 3] permettent de différencier les sténoses ≥ 90 % des sténoses préocclusives (**tableau I**).

L'accentuation d'une sténose asymptomatique sur deux EDC successifs est un facteur de risque d'AVC. L'augmentation du risque n'est significative que si l'accentuation est rapide (moins de 1 an) et importante (au moins deux catégories de

Degré de sténose %	PVS cm/s	VTD cm/s	PVS CI/CC	Collatéralité*
50-69	125-230	40-100	2,0-4,0	-
70-89	231-400	>100	4,1-5,0	±
> 89	> 400	> 100	> 5,0	+
Préocclusion	Flux filiforme et vitesses effondrées	NA	+	+
Occlusion	0	0	0	+

Tableau 1 : Critères diagnostiques des sténoses carotides à l'écho-Doppler. *Inversion du premier segment de l'artère cérébrale antérieure ou inversion de l'ophtalmique du côté de la sténose. PVS: pic de vitesse systolique; VTD: vitesse télédiastolique; CI: carotide interne; CC: carotide commune.

sténose, par exemple de moins de 50 % à plus de 69 % ou de 50-69 % à plus de 90 %). Dans l'étude ACST, l'incidence d'AVC/AIT (accident ischémique transitoire) au cours de l'année suivant une accentuation de la sténose ainsi définie était de 18 %, soit un risque relatif de 4. Cependant, l'accentuation d'une sténose asymptomatique est assez rarement observée (562/5 177 patients dans ACST) et la grande majorité des AVC/AIT survient en l'absence d'accentuation préalable de la sténose [4].

■ Échogénicité de la plaque

L'échogénicité de la plaque est définie visuellement par référence aux structures de voisinage: anéchogène (sang circulant), échogène (muscle sterno-cléïdo-mastoïdien), hyperéchogène (vertèbre cervicale). Elle dépend de la composition de la plaque. Les composantes anéchogènes correspondent à de la nécrose lipidique ou à une hémorragie intra-plaque. Les parties échogènes correspondent à de la fibrose avec ou sans calcifications. L'échogénicité peut être mesurée à l'aide d'un logiciel mais, en pratique, elle est souvent analysée visuellement et décrite à l'aide de la classification de Gray-Weale modifiée qui distingue cinq types de plaques [5]:

- type 1: uniformément anéchogène, mise en évidence avec le codage couleur, ou anéchogène avec une fine chape échogène (**fig. 1**);
- type 2: majoritairement anéchogène;
- type 3: majoritairement échogène (**fig. 2**);

- type 4: uniformément échogène;
- type 5: plaque qui ne peut être classée du fait d'un cône d'ombre acoustique.

Les types 1 ou 2 sont observés chez près d'un tiers des patients porteurs d'une sténose asymptomatique \geq 50 % [6]. Dans

une récente méta-analyse d'études de cohortes, les plaques anéchogènes (type 1 ou 2) étaient associées à un risque accru d'AVC/AIT. Le risque relatif (RR) était de 2,72 (intervalle de confiance (IC) à 95 %: 1,86-3,96) pour les patients asymptomatiques et de 2,97 (1,85-4,78) en cas de sténose symptomatique. Le risque relatif lié à l'anéchogénicité était significatif pour tous les degrés de sténose, mais il était plus élevé (RR: 4,72; IC 95 %: 1,86-12), pour le sous-groupe des sténoses asymptomatiques serrées. Le risque relatif était aussi plus élevé dans les études récentes (RR: 4,65; IC 95 %: 2,84-7,61), que dans les études antérieures à 2000, ce qui laisse penser que les appareils écho-Doppler modernes permettent de mieux identifier les plaques à risque [7].

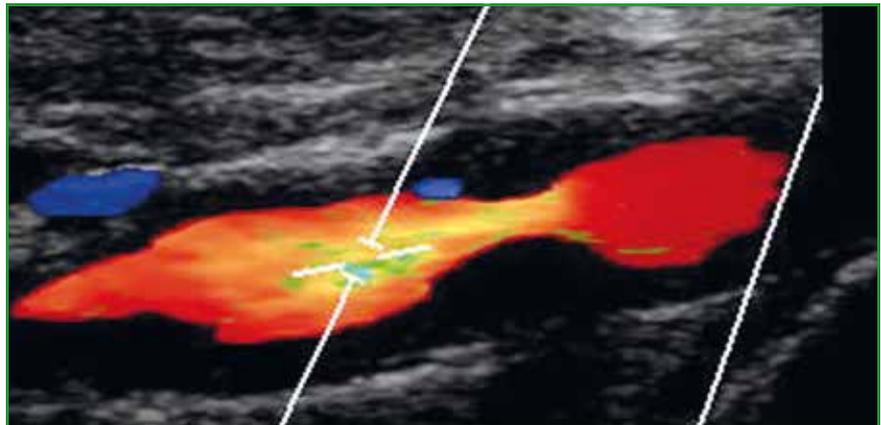


Fig. 1 : Sténose carotide avec une plaque anéchogène.

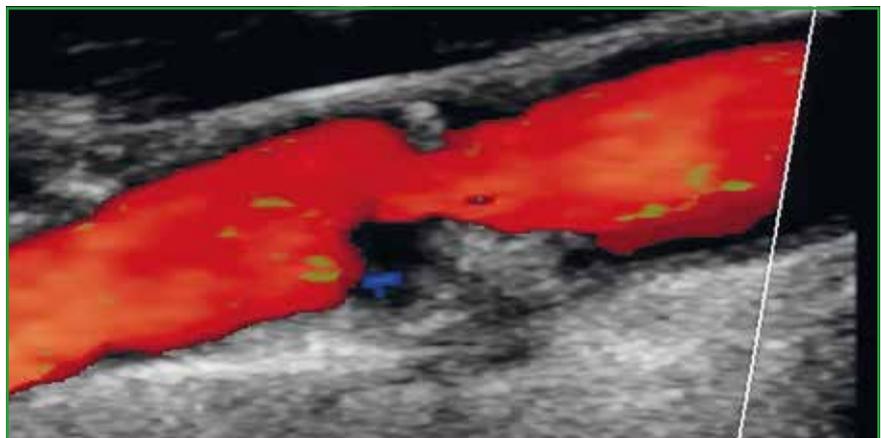


Fig. 2 : Plaque majoritairement échogène.

I Le dossier – Sténoses carotides

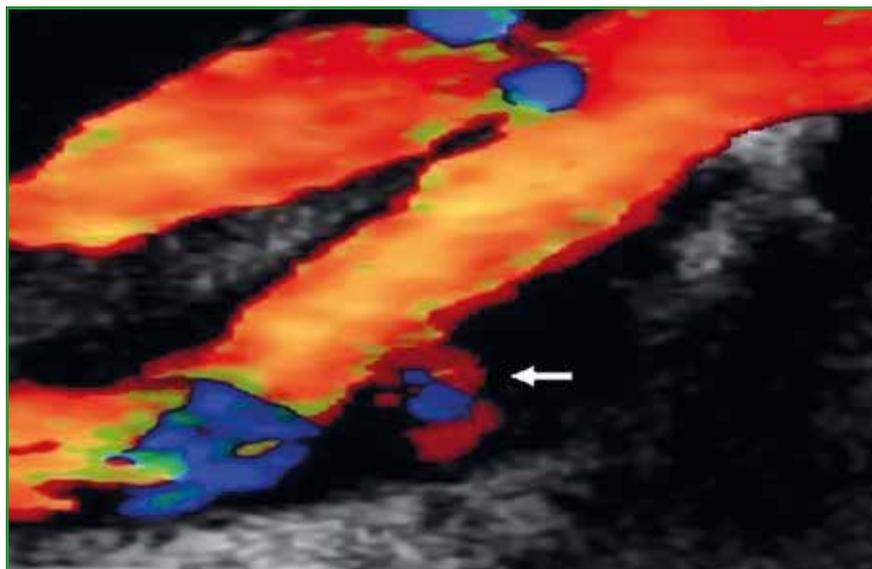


Fig. 3 : Ulcération (flèche) d'une plaque anéchogène.

Ulcération ou plaque irrégulière

L'ulcération de la plaque est définie par la présence d'une niche de plus de 2 mm de profondeur et de longueur avec inversion du flux en son sein (fig. 3). Une plaque est dite irrégulière lorsque son interface avec le sang circulant apparaît irrégulière mais qu'il n'existe pas de récessus > 2 mm. La sensibilité de l'EDC pour le diagnostic d'ulcération est médiocre. Elle est considérablement améliorée par l'utilisation d'un produit de contraste [8]. Des études de cohortes ont montré l'augmentation du risque d'AVC en cas de plaque asymptomatique irrégulière [9, 10]. Dans l'étude *Northern Manhattan Study* (NOMAS), le risque d'AVC à 5 ans était de 1,3 % en l'absence de plaque, de 3 % en cas de plaque lisse et de 8,8 % pour les plaques irrégulières. Comparé aux plaques lisses, le risque relatif ajusté d'AVC en cas de plaque irrégulière était de 2,3 (1,0-5,4) [10].

Étude de la réactivité vasculaire cérébrale

L'étude de la réactivité vasculaire cérébrale, ou réserve vasomotrice cérébrale,

repose sur la mesure des variations des vitesses circulatoires de l'artère cérébrale moyenne après administration d'un stimulus vasodilatateur. La réactivité vasculaire cérébrale est corrélée à la pression de perfusion en aval de la lésion sténocclusive de la carotide, elle-même liée au degré de sténose et à l'efficacité des collatérales. La réactivité vasculaire cérébrale dépend aussi de l'état de la microcirculation cérébrale. Des lésions associées de microangiopathie peuvent amoindrir les capacités de vasodilatation et contribuer à la réduction de réactivité.

L'enregistrement des vitesses circulatoires se fait à l'aide d'une sonde Doppler, plus légère qu'une sonde d'écho-Doppler, fixée au niveau de la fenêtre temporale par un casque ou un bandeau. Il est primordial que la sonde ne bouge pas afin de mesurer précisément les variations des vitesses circulatoires qui reflètent des variations de débit et non des modifications aléatoires de l'angle incident du faisceau d'ultrasons liées à des déplacements de la sonde. La qualité du signal doit être suffisante pour obtenir une enveloppe spectrale exportable vers un logiciel qui permettra de faire des mesures moyennées dans le temps. L'application du stimulus CO₂ peut être

obtenue par trois méthodes : l'inhalation d'air enrichi en CO₂, le test d'apnée volontaire, l'injection intraveineuse d'acétazolamide.

L'inhalation d'air enrichi en CO₂ (de 5 à 8 %) est la méthode de référence. La réactivité est calculée par comparaison aux vitesses circulatoires au repos ou lors d'une hypocapnie obtenue par hyperventilation volontaire. L'inhalation de CO₂ peut entraîner une augmentation de la pression artérielle qui peut à son tour augmenter les vitesses circulatoires cérébrales. En conséquence, la mesure de la réactivité vasculaire cérébrale par inhalation de CO₂ doit comporter un enregistrement continu de la pression artérielle afin d'ajuster les variations de vitesses circulatoires pour d'éventuelles variations de pression artérielle.

Le test d'apnée volontaire ou *breath-holding test* consiste en une apnée volontaire de 30 secondes après une inspiration normale. La vitesse circulatoire moyenne de l'artère cérébrale moyenne (ACM) est mesurée avant l'apnée et immédiatement après la fin de celle-ci. La variation de vitesse est rapportée à la durée effective de l'apnée mesurée en secondes. Le test d'apnée volontaire est séduisant par sa simplicité apparente. Il est cependant difficile à exécuter, même par un sujet coopérant. L'apnée peut être émaillée de reprises respiratoires ou s'accompagner d'une manœuvre de Valsalva. La réactivité est sous-estimée dans les deux cas, en raison d'une moindre hypercapnie ou de la baisse de pression artérielle concomitante de la manœuvre de Valsalva. Il est donc important de monitorer la pression artérielle et de mesurer la pCO₂ dans l'air expiré pour s'assurer de la validité du test.

Une troisième technique de mesure de la réactivité repose sur l'injection intraveineuse d'acétazolamide (Diamox). L'acétazolamide entraîne une augmentation de la concentration en CO₂ du liquide extracellulaire cérébral. L'acétazolamide étant administré par

voie intraveineuse, cette méthode peut être utilisée chez des patients peu coopérants. Elle est bien corrélée aux résultats de l'inhalation de CO₂. L'injection d'acétazolamide n'entraîne pas de modification de la pression artérielle.

L'intérêt de la mesure de la réactivité vasculaire cérébrale au CO₂ pour la prédiction du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique, en aval d'une sténose ou d'une occlusion de la carotide, a été évalué par une méta-analyse sur données individuelles. Dans cette méta-analyse portant sur 754 patients inclus dans neuf études prospectives, une altération de la réactivité vasculaire cérébrale, définie par une augmentation des vitesses circulatoires cérébrales < 20 %, était associée de façon indépendante à un risque accru d'AVC ischémique dans le territoire de la sténose (risque relatif ajusté : 3,69 ; IC 95 % : 2,01-6,77). L'augmentation de risque liée à la diminution de la réactivité vasculaire cérébrale était semblable chez les patients symptomatiques et chez les patients asymptomatiques [11].

Recherche de signaux microemboliques

Le DTC permet de détecter des micro-particules emboliques détachées de la plaque carotide, circulant dans les artères cérébrales, asymptomatiques en raison de leur petite taille. L'impédance acoustique de la particule embolique étant différente de celle du sang qui l'entoure, son passage dans le faisceau d'ultrasons est à l'origine d'un signal de haute intensité et de courte durée, décrit sous le terme de signal microembolique (fig. 4).

Après détermination de la fenêtre temporelle optimale, la sonde est fixée à l'aide d'un système de contention (casque ou bandeau). La durée de l'enregistrement est de 30 ou 60 minutes selon que la sténose est symptomatique ou asymptomatique. Les signaux microemboliques sont diagnostiqués à partir de l'analyse

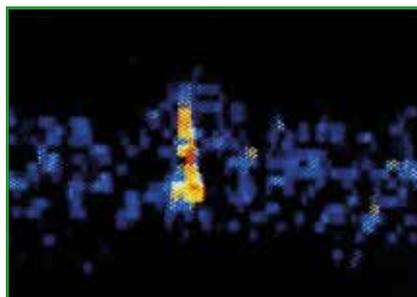


Fig. 4 : Signal microembolique.

de l'ensemble de l'enregistrement ou limitée aux signaux triés par un logiciel.

Des signaux microemboliques sont notés chez 25 à 50 % des patients porteurs d'une sténose de la carotide récemment symptomatique. La présence de signaux microemboliques à la phase aiguë d'un infarctus cérébral ou d'un AIT liés à une sténose de la carotide indique une augmentation majeure du risque de récurrence précoce.

Les signaux microemboliques sont moins fréquents dans les sténoses asymptomatiques. Leur détection nécessite des enregistrements de longue durée. Ainsi, la proportion de patients qui présentaient des signaux microemboliques sur un enregistrement de 1 heure n'était que de 10 % dans l'étude ACES [12]. La méta-analyse de six études de cohortes, incluant 1 144 patients porteurs d'une sténose asymptomatique comprise entre 70 et 99 %, a montré que la présence d'un à deux signaux microemboliques augmentait le risque d'AVC (risque relatif ajusté : 6,63 ; IC 95 % : 2,85-15,44) [12].

Autres variables

Le rehaussement de la plaque après injection de produit de contraste est fortement lié à l'intensité de l'inflammation et à la présence de néo-vaisseaux [13]. Des études de cohortes sont nécessaires pour évaluer sa valeur prédictive. Le volume de la plaque mesuré à l'aide d'une sonde 3D est une autre variable prometteuse [14]. Il est possible que des

combinaisons de variables permettent de discriminer les plaques à risque mieux que chaque variable prise isolément [15].

Conclusion

L'EDC et le DTC permettent de caractériser des sténoses carotides asymptomatiques à risque d'AVC. Les plaques anéchogènes ou majoritairement anéchogènes, les plaques irrégulières, les sténoses évolutives, la présence de signaux microemboliques et la diminution de la réactivité vasculaire cérébrale sont associées à un risque accru d'AVC indépendamment du degré de sténose.

Le bénéfice spécifique de la chirurgie carotide préventive dans les sous-groupes définis par ces caractéristiques n'est cependant pas établi car les essais thérapeutiques n'ont sélectionné les patients qu'en fonction du degré de sténose. L'estimation de ce bénéfice à partir de la réduction de risque apportée par la chirurgie dans les essais thérapeutiques et des risques relatifs observés dans les études de cohortes est sans doute inexacte en raison de la relative ancienneté des essais thérapeutiques et de certaines études de cohortes. Il faut, en effet, tenir compte de la forte diminution de l'incidence des AVC avec les traitements médicaux actuellement recommandés.

Par ailleurs, les performances supérieures des appareils écho-Doppler modernes permettent d'identifier les plaques à risque mieux qu'auparavant. De nouveaux essais cliniques, tels que l'étude ACTRIS, sont donc nécessaires pour déterminer si le traitement chirurgical des sténoses asymptomatiques à risque entraîne une réduction significative et importante de l'incidence des AVC.

BIBLIOGRAPHIE

1. GRANT EG, BENSON CB, MONETA GL *et al.* Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*, 2003;229:340-346.

Le dossier – Sténoses carotides

2. OATES CP, NAYLOR AR, HARTSHORNE T *et al.* Joint recommendations for reporting carotid ultrasound investigations in the United Kingdom. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009;37:251-261.
3. VON REUTERN GM, GOERTLER MW, BORNSTEIN NM *et al.* Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Grading carotid stenosis using ultrasonic methods. *Stroke*, 2012;43:916-921.
4. HIRT LS. Progression rate and ipsilateral neurological events in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*, 2014;45:702-706.
5. GRAY-WEALE AC, GRAHAM JC, BURNETT JR. Carotid atheroma. Comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy pathology. *Cardiovasc Surg*, 1988;26:676-681.
6. GUPTA A, KESAVABHOTLA K, BARADARAN H *et al.* Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 2015;46:91-97.
7. JASHARI F, IBRAHIMI P, BAJRAKTARI G *et al.* Carotid plaque echogenicity predicts cerebrovascular symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*, 2016;23:1241-1247.
8. HAMADA O, SAKATA N, OGATA T *et al.* Contrast-enhanced ultrasonography for detecting histological carotid plaque rupture: Quantitative analysis of ulcer. *Int J Stroke*, 2016;11:791-798.
9. KITAMURA A, ISO H, IMANO H *et al.* Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke*, 2004;35:2788-2794.
10. PRABHAKARAN S, RUNDEK T, RAMAS R *et al.* Carotid plaque surface irregularity predicts ischemic stroke: the northern Manhattan study. *Stroke*, 2006;37:2696-2701.
11. REINHARD M, SCHWARZER G, BRIEL M *et al.* Cerebrovascular reactivity predicts stroke in high-grade carotid artery disease. *Neurology*, 2014;83:1424-1431.
12. MARKUS HS, KING A, SHIPLEY M *et al.* Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol*, 2010;9:663-671.
13. BRINJIKJI W, HUSTON J, RABINSTEIN AA *et al.* Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. *J Neurosurg*, 2016;124:27-42.
14. BABER U, MEHRAN R, SARTORI S *et al.* Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:1065-1074.
15. NICOLAIDES AN, KAKKOS SK, KYRIACOU E *et al.* Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg*, 2010;52:1486-1496.

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

Le dossier – Sténoses carotides

Sténose carotide : un marqueur de risque coronaire

RÉSUMÉ : La découverte d'une sténose carotide est une situation fréquente, que ce soit dans le cadre d'un bilan de dépistage systématique ou du bilan étiologique d'un accident ischémique cérébral. Si la présence de cette sténose carotide est un facteur de risque d'ischémie cérébrale ipsilatérale faisant parfois discuter un traitement de revascularisation, elle est également un très bon marqueur du risque vasculaire, en particulier coronaire. En effet, les patients ayant eu un accident ischémique cérébral lié à la présence d'une sténose carotide, de même que ceux qui ont un simple souffle carotide, présentent un risque de survenue d'infarctus du myocarde et une mortalité vasculaire plus élevés. Ces mêmes patients ont également un risque plus élevé d'avoir des sténoses coronaires occultes, avec une association forte entre la sévérité et la diffusion des lésions d'athérosclérose des artères à distribution cérébrale, en particulier carotide, et la présence et la sévérité des lésions coronaires. Cependant, la décision de dépister une maladie coronaire asymptomatique chez les patients ayant une sténose carotide symptomatique ou asymptomatique doit rester individuelle et toujours tenir compte de la faisabilité des différentes stratégies de prévention spécifiques à la coronaropathie asymptomatique.



D. CALVET

Service de Neurologie, Hôpital Sainte-Anne et Université Paris Descartes, DHU NeuroVasc Sorbonne Paris-Cité, Inserm U894, PARIS.

La découverte d'une sténose carotide athéroscléreuse est une situation fréquente, que ce soit dans le cadre du bilan systématique chez un patient ayant une autre localisation de la maladie athéroscléreuse (coronaire, artères des membres inférieurs, aorte), du bilan d'un souffle cervical ou du bilan étiologique d'un accident ischémique cérébral (infarctus cérébral ou accident ischémique transitoire).

Si le risque de premier infarctus cérébral lié à une sténose carotide est relativement faible (< 1 % par an), celui de récurrence est beaucoup plus important, notamment dans les semaines suivant le premier infarctus. Ce risque d'ischémie cérébrale justifie le plus souvent un traitement spécifique de revascularisation chez les patients ayant une sténose carotide symptomatique alors

que son intérêt fait l'objet de nouveaux essais thérapeutiques chez ceux ayant une sténose carotide asymptomatique. Les facteurs contribuant au développement d'une sténose carotide et coronaire étant les mêmes, la présence d'une sténose carotide est aussi un marqueur de risque coronaire, que ce soit en population générale ou chez les patients ayant présenté un accident ischémique cérébral (AIC). Les mesures thérapeutiques ont donc pour objectif de prévenir les différentes complications vasculaires de cette maladie.

Risque coronaire chez les patients ayant une sténose carotide symptomatique

Une revue systématique de 39 cohortes, incluant 25 essais randomisés, 8 études

Le dossier – Sténoses carotides

populationnelles et 6 études hospitalières (65 996 patients), a montré que le risque annuel d'infarctus du myocarde (IDM) était de 2,2 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,7-2,7) après un AIC [1]. Ce niveau de risque est généralement considéré comme élevé dans les recommandations pour la prévention de la maladie coronaire [2]. Il est possible que les études les plus anciennes aient sous-estimé le risque d'événement coronaire, car elles ne prenaient pas en compte les syndromes coronaires aigus sans nécrose myocardique. En effet, la plus large utilisation des traitements de prévention secondaire (statines, inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC], antithrombotiques) au cours du temps n'expliquait que partiellement l'hétérogénéité observée.

Des études plus récentes ont montré des risques très comparables à ceux observés dans cette méta-analyse. L'étude NOMASS et le *Dutch TIA trial* ont aussi montré qu'à moyen et long terme, les décès d'origine cardiaque (en particulier par IDM) étaient plus fréquents que les décès liés à une récurrence d'AIC [3, 4]. Plusieurs arguments suggèrent que les patients ayant eu un AIC lié à l'athérosclérose, en particulier carotide, ont un risque plus élevé de maladie coronaire que ceux ayant un AIC d'une autre cause. Il existe, en effet, une certaine corrélation entre l'extension et la sévérité de la maladie athéroscléreuse coronaire et cérébrale dans les études anatomiques [5], en particulier chez les patients ayant eu un AIC fatal. Plusieurs études ont montré que les patients ayant un AIC dû à l'athérosclérose avaient un risque de mort plus élevé que ceux ayant une maladie des petites artères ou n'ayant pas de cause identifiée, bien que les causes cardiaques n'aient pas toujours été séparées dans ces études [6, 7]. Cependant, la maladie athéroscléreuse est aussi une maladie hétérogène.

Dans l'étude NASCET (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*), qui a montré le bénéfice de la chirurgie carotide chez les patients ayant eu un infarctus cérébral lié à

une sténose carotide, le risque d'IDM ou de mort cardiaque était de 6,7 % à 5 ans. Ce risque variait de 3,1 % chez les patients sans aucun facteur de risque à 23,5 % chez ceux présentant plusieurs facteurs de risque [8]. De même, dans l'autre essai ayant montré le bénéfice de la chirurgie chez les patients porteurs d'une sténose carotide symptomatique (ECST, *European Carotid Surgery Trial*), ceux ayant des lésions carotides bilatérales avaient plus souvent un antécédent d'IDM et un risque accru d'IDM mortel au cours du suivi [9]. La présence de lésions bilatérales était, dans cette étude, un meilleur facteur prédictif de mort coronaire que la sévérité locale de la maladie (évaluée par le degré de sténose). Ainsi, le risque de mort coronaire à 5 ans variait de 2,7 % chez les patients ayant une sténose carotide sans autre localisation symptomatique de la maladie athéroscléreuse à 21,4 % chez ceux ayant une atteinte bilatérale et une autre localisation de la maladie. Cela montre que l'athérosclérose peut néanmoins parfois rester très localisée, probablement en raison de l'existence de facteurs hémodynamiques locaux.

Au-delà de la prédiction d'événement coronaire, la présence de lésions d'athérosclérose cervicale, en particulier caro-

tide, chez les patients ayant eu un AIC est également un très bon marqueur de la présence de sténose coronaire occulte [10]. Dans l'étude PRECORIS, au cours de laquelle un angioscanner coronaire 64 barrettes de dépistage était réalisé chez des patients ayant eu un AIC d'origine non cardioembolique, la prévalence des sténoses coronaires occultes était de 18 % (IC 95 % : 14-23) [11]. La présence d'une sténose athéroscléreuse des artères à distribution cérébrale dans cette étude, notamment carotide, était un facteur prédictif de sténose coronaire occulte ≥ 50 % (OR [odds ratio] : 4,0 ; IC 95 % : 1,4-11,2) (**fig. 1**). L'extension des lésions d'athérosclérose cervicale et intracrânienne était aussi indépendamment associée à la présence d'une sténose coronaire occulte. Cette association entre athérosclérose cervicale, en particulier carotide, et sténoses coronaires occultes a été confirmée dans d'autres études réalisées dans des populations similaires [12, 13].

Risque coronaire chez les patients ayant une sténose carotide asymptomatique

La présence d'une sténose carotide asymptomatique est également un très

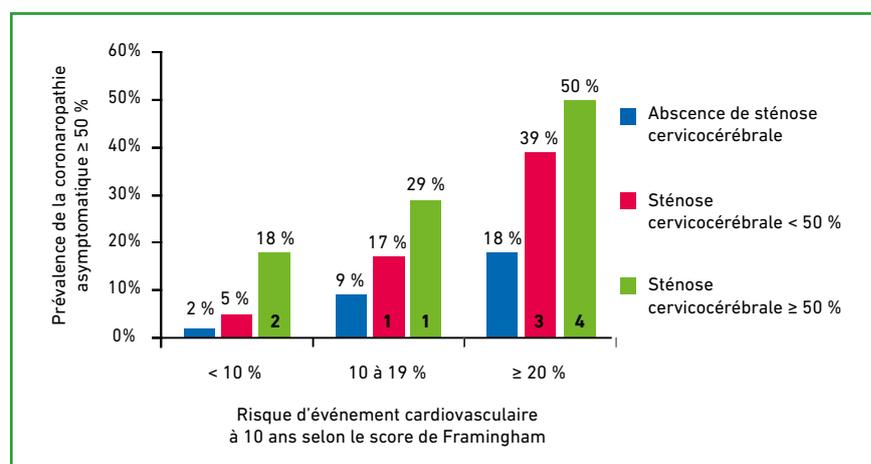


Fig. 1 : Prévalence de la coronaropathie asymptomatique (sténose coronaire occulte ≥ 50 %) en fonction de la sévérité des sténoses cervicocérébrales par strates de risque cardiovasculaire à 10 ans selon le score de Framingham. Les nombres en gras sur les barres représentent le nombre de patients ayant des sténoses tritronculaires ou du tronc commun.

bon marqueur de la maladie athéroscléreuse généralisée chez les patients n'ayant pas eu d'accident ischémique cérébral. Il y a déjà presque une vingtaine d'années, une étude norvégienne réalisée en population générale, ayant étudié la mortalité vasculaire et toutes causes, avait montré que les personnes ayant une sténose carotide asymptomatique découverte lors de la réalisation d'un écho-Doppler de dépistage systématique présentaient un risque de décès 2,7 fois plus élevé que les personnes n'ayant pas de sténose carotide [14]. Après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaire, ce risque augmentait jusqu'à 3,5 et atteignait même 5,6 chez les personnes n'ayant pas de maladie cardiovasculaire définie ni de diabète. Malheureusement, cette étude ne précisait pas spécifiquement la part des décès vasculaires dans la mortalité toutes causes.

Récemment, une méta-analyse ayant inclus 22 études et 17 295 patients a rapporté un risque annuel d'IDM de 3,69 (IC 95 % : 2,97-5,40) pour 100 patients-années chez les patients porteurs d'un souffle carotide alors qu'il était de 1,86 (0,24-3,48) chez les patients sans souffle carotide [15]. Cette étude a ainsi montré que le risque d'IDM et de décès vasculaire était respectivement 2,15 et 2,27 fois plus élevé chez les patients ayant un souffle carotide que chez ceux n'en ayant pas [15].

Une étude s'est intéressée spécifiquement à la prévalence des sténoses coronaires, dépistées en coronarographie conventionnelle, chez des patients porteurs d'une sténose carotide pour laquelle une indication chirurgicale avait été retenue. Parmi les 506 patients inclus, seulement 7 % avaient des artères coronaires angiographiquement normales [16]. Parmi les patients n'ayant pas de coronaropathie connue, 18 % avaient au moins une sténose coronaire ≥ 70 %. Malheureusement, la distinction selon le caractère symptomatique des lésions artérielles (carotide et coronaire) était mal détaillée dans cette étude.

Enfin, il est intéressant de noter que l'athérosclérose carotide est également un très bon marqueur de la présence et de la sévérité des lésions coronaires chez des patients ayant une coronarographie diagnostique pour l'exploration de douleurs thoraciques. En effet, dans une étude incluant 225 patients consécutifs ayant eu une coronarographie diagnostique et un écho-Doppler cervical dans un contexte de douleur thoracique, la présence d'une sténose carotide était un très bon prédicteur de la présence et de la sévérité des sténoses coronaires [17]. L'athérosclérose carotide avait une très forte valeur prédictive négative (92 %) pour la présence de lésions coronaires sévères dans le sous-groupe des patients ayant une fraction d'éjection normale et une très forte valeur prédictive positive (91 %) dans le sous-groupe des patients ayant une fraction d'éjection diminuée [17].

Faut-il dépister la maladie coronaire asymptomatique chez les patients ayant une sténose carotide ?

Les sociétés savantes américaines de cardiologie et de neurologie vasculaire (AHA/ASA) recommandent d'évaluer de façon détaillée le risque cardiovasculaire afin d'identifier les patients ayant les plus hauts risques de mortalité et de morbidité coronaire. Elles préconisent aussi de traiter les facteurs de risque de la maladie coronaire indépendamment de la recherche éventuelle d'une maladie coronaire asymptomatique chez tous les patients ayant présenté un AIC [2, 18]. Étant donné que la maladie coronaire semble fréquente chez les patients ayant présenté un AIC lié à une sténose carotide, elles proposent la recherche d'une ischémie silencieuse dans ce sous-groupe de patients ainsi que chez les patients ayant un risque prédit élevé de maladie coronaire défini par un score de Framingham ≥ 20 % à 10 ans.

Cependant, un dépistage systématique est associé à un risque lié aux investi-

gations (notamment si une coronarographie est utilisée) et aux traitements engendrés par la découverte de lésions asymptomatiques. De plus, l'histoire naturelle de la maladie coronaire asymptomatique reste mal connue et le bénéfice des traitements en cas de lésions coronaires asymptomatiques reste incertain. Par conséquent, le bénéfice potentiel du dépistage et de la prise en charge d'une maladie coronaire asymptomatique chez les patients ayant présenté un AIC lié à une sténose carotide devra être spécifiquement évalué par un essai clinique randomisé pragmatique, comparant une prévention secondaire classique à une attitude plus agressive qui comprendrait le dépistage et le traitement médical ou interventionnel d'une maladie coronaire. La problématique est similaire chez les patients ayant une sténose carotide asymptomatique et renforce donc la nécessité de tout mettre en œuvre pour traiter les facteurs de risque vasculaire chez ces patients à haut risque d'événement vasculaire.

Dans tous les cas, la décision de dépister une maladie coronaire asymptomatique chez les patients ayant une sténose carotide symptomatique ou asymptomatique doit rester individuelle. De même, elle doit toujours tenir compte de la faisabilité des différentes stratégies de prévention spécifiques à la coronaropathie asymptomatique.

BIBLIOGRAPHIE

1. TOUZÉ E, VARENNE O, CHATELLIER G *et al.* Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 2005;36:2748-2755.
2. LACKLAND DT, ELKIND MS, D'AGOSTINO R *et al.* Inclusion of stroke in cardiovascular risk prediction instruments: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2012;43:1998-2027.
3. RINCON F, DHAMON M, MOON Y *et al.* Stroke location and association with fatal cardiac outcomes: Northern

Le dossier – Sténoses carotides

- Manhattan Study (NOMAS). *Stroke*, 2008;39:2425-2431.
4. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *N Engl J Med*, 1991;325:1261-1266.
 5. GONGORA-RIVERA F, LABREUCHE J, JARAMILLO A *et al.* Autopsy prevalence of coronary atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke*, 2007;38:1203-1210.
 6. GRAU AJ, WEIMAR C, BUGGLE F *et al.* Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*, 2001;32:2559-2566.
 7. KOLOMINSKY-RABAS PL, WEBER M, GEFELLER O *et al.* Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*, 2001;32:2735-2740.
 8. GATES PC, ELIASZIW M, ALGRA A *et al.* Identifying patients with symptomatic carotid artery disease at high and low risk of severe myocardial infarction and cardiac death. *Stroke*, 2002;33:2413-2416.
 9. TOUZÉ E, WARLOW CP, ROTHWELL PM. Risk of coronary and other nonstroke vascular death in relation to the presence and extent of atherosclerotic disease at the carotid bifurcation. *Stroke*, 2006;37:2904-2909.
 10. TOUZÉ E, VARENNE O, CALVET D *et al.* Coronary risk stratification in patients with ischemic stroke or transient ischemic stroke attack. *Int J Stroke*, 2007;2:177-183.
 11. CALVET D, TOUZÉ E, VARENNE O *et al.* Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in ischemic stroke patients: the PRECORIS study. *Circulation*, 2010;121:1623-1629.
 12. AMARENCO P, LAVALLEE PC, LABREUCHE J *et al.* Prevalence of coronary atherosclerosis in patients with cerebral infarction. *Stroke*, 2011;42:22-29.
 13. YOO J, YANG JH, CHOI BW *et al.* The frequency and risk of preclinical coronary artery disease detected using multichannel cardiac computed tomography in patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 2012;33:286-294.
 14. JOAKIMSEN O, BONAA KH, MATHIESEN EB *et al.* Prediction of mortality by ultrasound screening of a general population for carotid stenosis: the Tromsø Study. *Stroke*, 2000;31:1871-1876.
 15. PICKETT CA, JACKSON JL, HEMANN BA *et al.* Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis. *Lancet*, 2008;371:1587-1594.
 16. HERTZER NR, YOUNG JR, BEVEN EG *et al.* Coronary angiography in 506 patients with extracranial cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*, 1985;145:849-852.
 17. KALLIKAZAROS I, TSIIOUFIS C, SIDERIS S *et al.* Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke*, 1999;30:1002-1007.
 18. ADAMS RJ, CHIMOWITZ MI, ALPERT JS *et al.* Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2003;34:2310-2322.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : interventions ponctuelles (activités de conseil et conférences pour AstraZeneca France, Boehringer-Ingelheim France, Pfizer France) et prise en charge des frais de déplacements lors de congrès par Daiichi-Sankyo.

Revue générale

L'insuffisance cardiaque à 80 ans : quel traitement ?

RÉSUMÉ : L'insuffisance cardiaque des patients de plus de 80 ans a fait l'objet de peu de travaux spécifiques alors qu'elle représente un vrai problème de santé publique dans les pays occidentaux, l'âge moyen des insuffisants cardiaques en France étant de 79 ans.

En effet, cette population reste largement sous-représentée au cours des essais cliniques, lesquels incluent des patients trop jeunes, le plus souvent monopathologiques. Dans sa forme à fraction d'éjection altérée (ICFEA), son traitement doit obéir à de solides recommandations qui ne tiennent pas compte de l'âge; il est basé sur l'utilisation des bloqueurs des systèmes neuro-hormonaux, rénine-angiotensine-aldostérone et sympathique, et des diurétiques.

Quant au traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP), il reste avant tout étiologique, les essais cliniques s'étant jusqu'à présent révélés négatifs. Dans tous les cas, il doit tenir compte des modifications pharmacologiques liées à l'âge et nécessite une surveillance biologique rigoureuse.



M. GALINIER¹, O. TOULZA²

¹ Fédération des Services de Cardiologie, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

² Unité de Cardio-Gériatrie, Gérontopôle, CHU Toulouse-Purpan, TOULOUSE.

Au fur et à mesure du vieillissement de la population, l'âge servant à définir les sujets comme très âgés n'a cessé de progresser. Actuellement, la frontière se situe aux environs de 80 ans. Or, les sujets de plus de 80 ans représentent près de la moitié des patients souffrant d'insuffisance cardiaque, l'âge moyen des insuffisants cardiaques en France étant de 79 ans. Leur traitement, dans la forme à fraction d'éjection altérée, repose sur de solides recommandations ne tenant pas compte de l'âge, mais est basé sur l'extrapolation d'études réalisées sur des populations beaucoup plus jeunes, n'ayant inclus que très peu de sujets de plus de 80 ans.

Ainsi, dans le récent essai PARADIGM-HF, la plus grande étude jamais réalisée dans ce domaine ayant inclus 8 442 patients, seuls 121 avaient plus de 85 ans [1] ! En outre, à cet âge, il s'agit le plus souvent d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée,

et aucune étude ne s'étant révélée jusqu'à présent positive, notre traitement ne repose alors sur aucune recommandation au niveau de preuve élevé.

Après 80 ans, l'incidence de l'insuffisance cardiaque dans la population générale est de 10 %. Il s'agit de la première cause d'hospitalisation en court séjour gériatrique. Or, le traitement est le plus souvent non optimal, 30 % uniquement des patients recevant un double blocage neuro-hormonal par IEC/bêta-bloquants. Il est rendu difficile par les modifications pharmacologiques liées à l'âge et le caractère complexe de la population à traiter, souvent polypathologique, les comorbidités au cours de l'insuffisance cardiaque étant plus fréquentes chez le sujet âgé [2]. Celles-ci sont représentées par :

- le diabète (28 à 35 % des patients);
- l'insuffisance rénale (20 à 34 % des sujets);
- les bronchopneumopathies chroniques obstructives (10 à 20 % patients);

I Revues générales

– les troubles neuropsychiatriques, représentés par le syndrome confusionnel, la démence et la dépression qui est présente chez 24 à 42 % des insuffisants cardiaques âgés décompensés [3].

Ces comorbidités peuvent modifier les signes cliniques de l'insuffisance cardiaque, rendant sa présentation atypique. Quant à la fibrillation atriale, elle touche 37 % des insuffisants cardiaques après 85 ans [4]. Dans un collectif de plus de 70 000 insuffisants cardiaques vivant en maison de retraite aux États-Unis, les comorbidités les plus fréquemment retrouvées sont une maladie d'Alzheimer (36 %), un diabète (23 %), une anémie (20 %), une bronchopneumopathie chronique obstructive (19 %), un état dépressif (17 %), un cancer (9 %), une maladie de Parkinson (4 %) et une insuffisance rénale sévère (1 %). Ces différentes affections sont généralement associées : 27 % des malades ont entre 1 et 3 affections, 41 % entre 4 et 5 et 32 % plus de 5 [5].

Cette polyopathie ne prend pas en compte la détérioration progressive, au cours du vieillissement, de la fonction rénale et de la fonction hépatique. Or, si la fonction rénale est facile à surveiller par la formule de Cockcroft, aucun moyen n'est disponible en pratique pour évaluer la détérioration de la fonction hépatique. Cette polyopathie liée au vieillissement induit une polyprescription et, par là même, un risque iatrogène important. Les risques d'effets indésirables des traitements sont particulièrement fréquents chez les insuffisants cardiaques âgés et proportionnels au nombre total de médicaments utilisés.

Dans ce contexte, il faut aussi tenir compte des risques d'erreur et d'oubli, qui sont d'autant plus fréquents que les patients sont plus âgés, d'où la nécessité parfois d'encadrer la prise des traitements par une infirmière à domicile. En outre, le syndrome de fragilité du sujet âgé – qui correspond à une diminution des capacités de résistance à un stress, comme un épisode de poussée d'insuffisance

cardiaque, et qui touche près de 30 % des sujets après 75 ans – est un élément qu'il convient de dépister chez les sujets âgés, en particulier parmi les insuffisants cardiaques. On connaît, en effet, les liens épidémiologiques et physiopathologiques entre ce syndrome de fragilité et les pathologies cardiovasculaires, notamment l'insuffisance cardiaque. Ce syndrome de fragilité se caractérise par une diminution des performances physiques (vitesse de marche ralentie), une perte de poids ou une sensation de fatigue [6-8].

À côté de la crainte du risque iatrogène, une trop grande prudence et un nihilisme thérapeutique sont à l'origine d'une sous-utilisation de certaines classes thérapeutiques chez les sujets âgés. Ainsi, en France, il y a quelques années, seulement 60 % des insuffisants cardiaques âgés de 78 à 86 ans recevaient un IEC et 49 % après 86 ans. En Europe [9] après 80 ans, 50 % des insuffisants cardiaques recevaient un IEC, 49 % un dérivé nitré, 34 % un digitalique et seulement 24 % un bêtabloquant. Dans cette étude, le taux de prescription des bêtabloquants décroissait progressivement avec l'âge.

En France, une enquête a révélé que, chez les patients insuffisants cardiaques très âgés vivant en institution, le taux de prescription des bêtabloquants n'était que de 16 %.

Plus récemment, une enquête de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie, menée dans les structures gériatriques en France (courts séjours, moyens séjours, EHPAD) et dirigée par O. Hanon, a confirmé une sous-utilisation des traitements anti-neuro-hormonaux chez les insuffisants cardiaques après 80 ans. Dans la mesure où l'efficacité du traitement de l'insuffisance cardiaque ne repose pas sur un paramètre quantifiable (comme pour l'HTA ou le diabète) mais sur un examen clinique et un interrogatoire pas toujours évident dans cette population, les sujets âgés insuffisants cardiaques souffrent particulièrement d'une inertie thérapeutique

expliquant en partie cette sous-utilisation des thérapeutiques.

L'insuffisance cardiaque est de pronostic plus sévère chez les sujets âgés, la mortalité augmentant de 2,8 % pour chaque année d'âge au cours de l'insuffisance cardiaque. L'âge reste un facteur pronostique chez les sujets âgés. En effet, les facteurs prédictifs indépendants de mortalité chez les insuffisants cardiaques âgés sont une pression systolique basse, une classe III/IV de la NYHA et l'âge [10]. En France, chez les insuffisants cardiaques âgés de plus de 85 ans, la mortalité est de 1 414 pour 100 000 habitants [11]. Après 80 ans, lors d'une hospitalisation pour décompensation, la mortalité hospitalière est triplée, qu'elle soit totale ou cardiovasculaire [9]. Le risque de réhospitalisation ou de décès à court terme est également important chez ces personnes très âgées.

Mesures non pharmacologiques

>>> Régime hyposodé

Un régime sans sel strict, ≤ 4 g/j, doit être proscrit chez les sujets âgés en raison du risque d'anorexie et d'hyponatémie.

>>> Éducation thérapeutique

Elle doit intéresser les patients, mais aussi leur entourage. Chez les sujets âgés, elle diminue les réhospitalisations et doit porter sur :

- la compréhension des règles hygiéno-diététiques ;
- un apprentissage des mesures d'auto-surveillance, notamment du poids et des œdèmes ;
- les conseils relatifs à l'activité physique, en proscrivant le repos en dehors des poussées congestives ;
- les mesures destinées à éviter une hypotension orthostatique ;
- une information sur l'utilisation des médicaments, et l'intérêt des vaccinations antigrippale et antipneumococcique.

>>> Réadaptation

Du fait de la sarcopénie associée au vieillissement, le sujet âgé insuffisant cardiaque est souvent déconditionné. Or, comme chez les sujets plus jeunes, le réentraînement à l'effort améliore les capacités physiques et le pronostic de l'insuffisance cardiaque, qu'elle soit à fraction d'éjection altérée ou préservée. Si les séjours en centre de réadaptation sont souvent refusés (ou non proposés) aux sujets très âgés, qu'il est toujours dangereux de couper de leur structure de vie habituelle, il serait intéressant de pouvoir proposer la réalisation d'une réadaptation à domicile avec l'aide d'un kinésithérapeute de proximité.

>>> Évaluation gériatrique

Les sujets âgés robustes autonomes, qui représentent un peu plus de la moitié des insuffisants cardiaques âgés, doivent être pris en charge selon les standards habituels. Les patients dépendants, vivant en EHPAD, peuvent poser des problèmes d'accessibilité aux cardiologues et aux outils d'évaluation (comme l'échocardiographie), et contraindre les médecins exerçant dans ces structures à une formation cardiologique spécifique. Les patients fragiles encore autonomes mais susceptibles de devenir dépendants à l'occasion d'un stress, comme une poussée d'insuffisance cardiaque, méritent un dépistage à l'aide d'une évaluation gériatrique. Ainsi, les insuffisants cardiaques très âgés nécessitent la réalisation d'une évaluation gériatrique standardisée estimant les fonctions cognitives, l'humeur (la dépression étant très fréquente au cours de l'insuffisance cardiaque), l'autonomie, la marche et l'état nutritionnel. Si l'idéal est de faire appel à une équipe gériatrique, les cardiologues doivent acquérir une culture gériatrique pour s'adapter au vieillissement de leur patientèle.

Traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë

Le traitement diffère peu, quels que soit le mécanisme à l'origine de la dysfonction ventriculaire gauche, systolique ou diastolique, et l'âge du patient : il est basé sur les diurétiques de l'anse intraveineux, associés aux dérivés nitrés intraveineux en cas de pression artérielle systolique conservée et à une oxygénothérapie. Le recours, si besoin, à l'assistance ventilatoire non invasive, comportant une aide inspiratoire à 6-12 cm d'eau et une pression expiratoire positive à 3-8 cm d'eau, doit éviter, autant que possible, une ventilation assistée après intubation dont le sevrage est particulièrement difficile chez le sujet très âgé.

Seules les posologies des médicaments diminuant la précharge ventriculaire diffèrent en fonction du mécanisme de l'insuffisance cardiaque : les diurétiques et les dérivés nitrés peuvent être utilisés à posologie usuelle en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée, où le ventricule gauche est dilaté. Ils doivent en revanche être administrés à posologie plus modérée en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, où la rétention hydrosodée est habituellement plus faible et où une diminution excessive de la précharge peut diminuer le remplissage ventriculaire gauche et donc le débit cardiaque.

La correction d'un facteur déclenchant est impérative :

- restauration d'un rythme sinusal en cas d'arythmie atriale, en ayant recours (en l'absence de dysthyroïdie connue) à l'amiodarone ;
- antihypertenseurs en cas de poussée hypertensive, en faisant appel aux inhibiteurs calciques (nicardipine) par voie intraveineuse ou orale ;
- mise en place d'une stimulation auriculo-ventriculaire en cas de troubles conductifs...

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique

>>> Le traitement étiologique reste indispensable pour éviter les récives et améliorer le pronostic. En cas de cardiopathie hypertensive, les antihypertenseurs devront contrôler le niveau tensionnel et ainsi faire régresser l'hypertrophie ventriculaire gauche. Lors des cardiopathies ischémiques, les possibilités de revascularisation coronarienne par angioplastie ou par pontage doivent être appréciées et un traitement anti-ischémique mis en route. En cas de rétrécissement aortique, un remplacement valvulaire doit être envisagé, le plus souvent à cet âge par voie percutanée.

Le traitement médicamenteux diffère selon le mécanisme de la dysfonction ventriculaire gauche en cause, systolique ou diastolique.

>>> Le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée, rendu difficile par les modifications pharmacologiques liées à l'âge, est longtemps resté basé sur les résultats des essais réalisés sur des cohortes de patients plus jeunes, les sujets âgés étant le plus souvent exclus de ces travaux. Les données des études COCA II et SENIORS [12], qui se sont spécifiquement intéressées aux insuffisants cardiaques âgés, ont confirmé l'efficacité de l'approche neuro-hormonale dans cette population, chez laquelle les agents bloquant les systèmes rénine-angiotensine et sympathique gardent une grande partie de leur efficacité et sont le plus souvent bien tolérés. Ainsi, les recommandations thérapeutiques du traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée ne diffèrent pas selon l'âge des patients (*fig. 1*).

Une adaptation des posologies aux modifications pharmacodynamiques et pharmacocinétiques liées à l'âge est cependant nécessaire. Elle se résume à une diminution des posologies initiales, qui devront être adaptées à la fonction

Revue générale

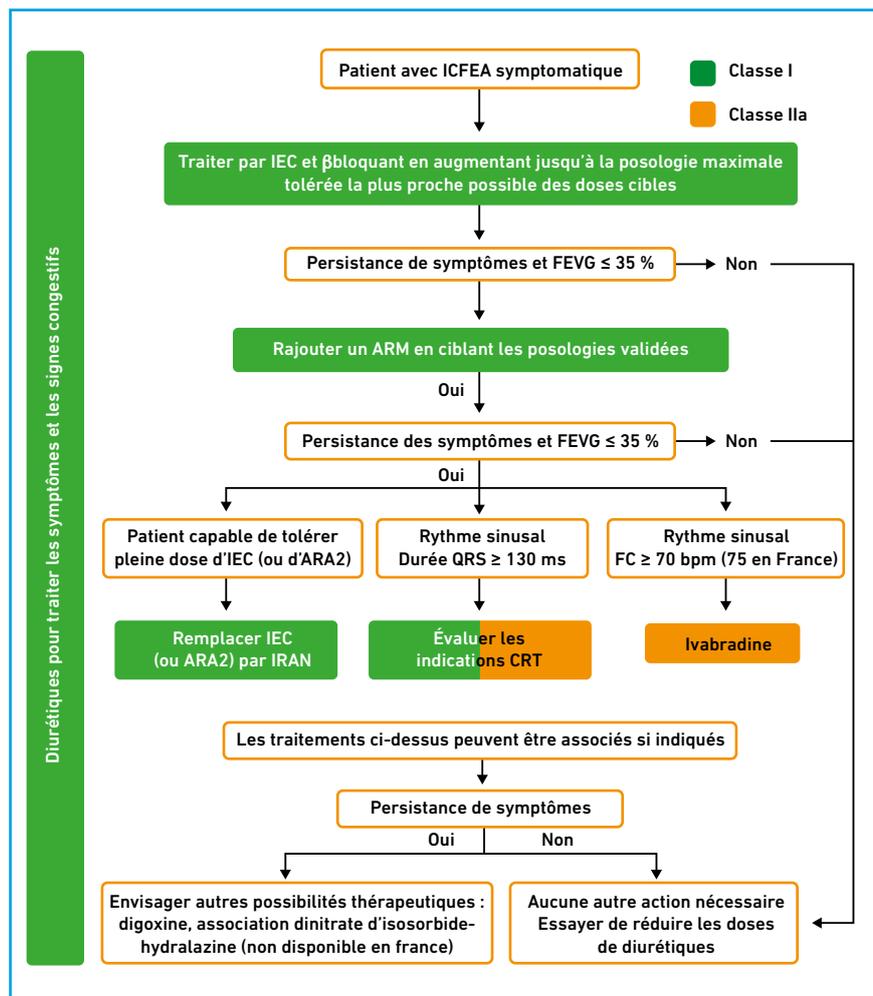


Fig. 1 : Algorithme de traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection altérée chez les sujets de plus de 80 ans [19]. CRT : Cardiac Resynchronization Therapy.

rénale en raison de la majoration des effets des médicaments hydrosolubles (comme la digoxine) et de la durée d'action des médicaments liposolubles (du fait de la réduction de la fonction rénale et de l'augmentation du rapport masse grasse/masse maigre).

>>> **Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)** – ou, en cas d'intolérance, notamment de toux, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) – demeurent efficaces et bien tolérés chez les sujets âgés. Ils devraient systématiquement être utilisés à la posologie maximale tolérée, alors que les enquêtes de prescription montrent

qu'ils sont encore sous-utilisés et que les doses cibles sont plus rarement atteintes chez les sujets âgés. Ils devront être débutés à distance d'un épisode de déplétion sodée, si la pression artérielle systolique est ≥ 90 mmHg, avec une dose initiale faible en raison du risque accru d'hypotension orthostatique. Leur posologie doit être adaptée au débit de filtration glomérulaire estimé, leur élimination étant le plus souvent rénale. Une surveillance régulière de la créatinémie et de la kaliémie reste nécessaire.

Quant à l'association du valsartan et du sacubitril, un inhibiteur de la néprilysine (enzyme dégradant les peptides

natriurétiques), même si son bénéfice est indépendant de l'âge des patients dans l'étude PARADIGM-HF, elle mériterait cependant d'être testée dans une population de sujets très âgés avant d'être généralisée. En effet, cet essai thérapeutique a inclus trop peu de patients de plus de 85 ans pour permettre toute conclusion [1].

>>> **Les bêtabloquants** devront être prescrits en l'absence de contre-indication, un âge avancé ne justifiant en rien leur non-utilisation. Cependant, jusqu'à la publication des résultats de l'étude SENIORS, les données concernant les personnes âgées étaient peu nombreuses et fragmentaires. Dans l'étude CIBIS II, le bisoprolol réduisait de 32 % la mortalité chez les insuffisants cardiaques âgés de 71 à 80 ans [13].

Dans l'étude MERIT-HF, le métoprolol entraînait une réduction de 38 % de la mortalité cardiovasculaire [14], mais seulement 32 % de la population étudiée avait un âge supérieur à 70 ans sans dépasser 80 ans. Dans l'étude SENIORS [12], les patients avaient un âge supérieur à 70 ans, souffraient d'une insuffisance cardiaque chronique et soit avaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ≤ 35 %, soit devaient avoir été hospitalisés pour insuffisance au cours des 12 mois précédents. La moyenne d'âge était de 76,1 ans, avec un peu plus de 19 % d'octogénaires et un âge extrême de 95 ans. Sous nébivolol, la mortalité totale et les hospitalisations de causes cardiovasculaires, le critère primaire de l'essai, étaient réduits de 15 %, le risque absolu de décès étant diminué de 4,2 %.

L'étude SENIORS n'apporte cependant pas de réponse aux questions relatives à l'effet des bêtabloquants chez les insuffisants cardiaques très âgés (au-delà de 80 ans). En effet, dans cette étude, les effets du traitement par nébivolol étaient discrètement inférieurs chez les personnes les plus âgées (au-delà de 75 ans) par rapport aux plus jeunes. Cependant, l'analyse des sous-groupes

n'a pas retrouvé de différence significative et l'âge analysé comme variable continue n'a pas d'influence significative sur l'effet du traitement. Le risque d'effets indésirables étant plus fréquent et plus grave chez les personnes âgées, les protocoles de prescription et de surveillance doivent être strictement appliqués. Dans l'étude SENIORS, où 95 % des patients étaient en stade II ou III de la NYHA, les critères d'exclusion comportaient une pression artérielle systolique ≤ 90 mmHg et une fréquence cardiaque < 60 batt/min (bpm). Leur initiation devra être réalisée à faible posologie et les périodes de titration devront être prolongées du fait de la fréquence des dysfonctions sinusales chez le sujet âgé et de la désensibilisation des récepteurs adrénergiques avec le vieillissement.

Dans l'étude SENIORS, cette période de titration pouvait, si nécessaire, s'étaler sur 16 semaines. Ainsi, chez les sujets âgés les plus fragiles, des paliers supérieurs à 15 jours pourraient favoriser une meilleure tolérance et, à terme, la majoration des posologies de bêtabloquants. L'objectif est d'atteindre la dose cible qui est de 10 mg/j pour le bisoprolol, 25 mg 2 \times par jour pour le carvedilol, 190 mg/j pour le métoprolol et 10 mg/j pour le nébivolol. En effet, dans l'étude SENIORS, un effet dose-réponse a pu être mis en évidence par une analyse en sous-groupes [15]. La réduction du critère primaire a ainsi été de 25 % chez les patients recevant la posologie d'entretien de 10 mg, de 27 % chez ceux ayant reçu une dose de 5 mg et de 12 % chez les sujets recevant une posologie d'entretien de 1,25 ou 2,5 mg/j, alors que chez les patients n'ayant pas toléré le nébivolol, on constatait une majoration de 95 % de l'incidence des événements du critère primaire.

Comme pour toute analyse en sous-groupes, ces données doivent être considérées avec prudence. Toutefois, elles indiquent qu'il semble utile d'augmenter la posologie des bêtabloquants jusqu'à la dose maximale tolérée, la plus proche

de leur posologie cible. La non-tolérance du traitement bêtabloquant constitue, quant à elle, un marqueur de sévérité de l'insuffisance cardiaque. Chez les patients insuffisants rénaux, il n'est pas nécessaire de diminuer les posologies des bêtabloquants d'élimination hépatique exclusive (carvedilol, métoprolol, nébivolol). En revanche, en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), il faut réduire la posologie du bisoprolol, qui est principalement éliminé par les reins, et ne pas dépasser la dose de 5 mg/j.

>>> Les diurétiques proximaux demeurent indispensables pour améliorer les symptômes et contrôler les signes congestifs. Les diurétiques thiazidiques voyant leur efficacité atténuée en cas de réduction du taux de filtration glomérulaire, les diurétiques de l'anse – dont l'action persiste lors de l'alté-

POINTS FORTS

- L'insuffisance cardiaque est une maladie du sujet âgé.
- Le recours à l'échocardiographie doit être systématique pour départager les deux types d'insuffisance cardiaque dont le traitement est différent.
- Les altérations pharmacologiques liées à l'âge doivent conduire à une grande prudence dans l'utilisation des médicaments.
- Le régime sans sel strict est à proscrire.
- L'éducation thérapeutique du patient et de son entourage diminue les réhospitalisations.
- Les recommandations thérapeutiques ne diffèrent pas de celles des sujets plus jeunes pour l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée.
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 sont bien tolérés et doivent systématiquement être utilisés.
- Les bêtabloquants doivent faire partie du traitement de base.
- Le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée est avant tout étiologique.

tion de la fonction rénale – sont les plus utilisés chez les personnes âgées. La posologie minimale efficace devra être recherchée, car leurs effets secondaires augmentent avec l'âge, notamment le risque d'hypovolémie et donc d'hypotension orthostatique ou d'altération de la fonction rénale. Leur posologie devra ainsi être régulièrement adaptée, réduite en cas de risque de déshydratation comme durant les épisodes de forte chaleur, majorée en cas d'aggravation des signes congestifs.

>>> Les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM) devront être réservés aux insuffisants cardiaques sévères en l'absence d'insuffisance rénale ou d'hyperkaliémie, à faible posologie et sous surveillance biologique rigoureuse. Le risque d'hyperkaliémie est, en effet, plus élevé chez les sujets âgés lors des co-prescriptions avec les IEC.

I Revues générales

>>> Les digitaliques, dont l'index thérapeutique est particulièrement étroit chez les sujets âgés, avec un risque d'effets secondaires accru, seront réservés aux insuffisants cardiaques sévères, et leur posologie adaptée à la clairance de la créatinine et à leur taux plasmatique qui devra se situer aux environs de 0,7 ng/mL.

>>> L'ivabradine, réservée aux patients en rythme sinusal dont la fréquence cardiaque reste ≥ 75 bpm sous bêtabloquants, devra être utilisée avec prudence chez le sujet âgé compte tenu du risque accru de dysfonction sinusale.

Les agents vasodilatateurs veineux – comme les dérivés nitrés – ou artériels, s'ils sont utilisés, devront l'être prudemment en raison du risque accru d'hypotension orthostatique, peu de données étant disponibles sur leur efficacité et leur sécurité chez le sujet âgé.

Durant la période de titration des bloqueurs des systèmes neuro-hormonaux, une hypotension ou une bradycardie peuvent survenir. Une hypotension doit entraîner la réduction de la posologie, voire l'arrêt des traitements associés susceptibles de faire baisser la tension artérielle (comme les dérivés nitrés, les antagonistes calciques et, de manière générale, tous les antihypertenseurs) afin de limiter le risque de chute dont les conséquences peuvent être catastrophiques dans cette population. Dans ce contexte, la posologie des diurétiques peut aussi être réduite. En cas d'hypotension persistante, la prescription des IEC et des bêtabloquants doit être diminuée, voire suspendue. Ultérieurement, lorsque l'état clinique du malade est stabilisé, ces médicaments peuvent être réintroduits.

De la même manière, une bradycardie sévère peut être en rapport avec une dysfonction sinusale ou un trouble de conduction préexistant qui sont démasqués, ou aggravés, par le bêtabloquant. Dans ce cas, les autres trai-

tements bradycardisants (amiodarone, digoxine...) doivent être arrêtés. Chez les insuffisants cardiaques âgés déjà traités par un anticholinestérasique pour une maladie d'Alzheimer, l'association avec un bêtabloquant peut également être en cause.

Un autre problème clinique complexe est celui de la survenue d'une décompensation cardiaque chez un malade bien équilibré jusque-là avec un bêtabloquant. Cette décompensation survient le plus souvent à l'occasion d'une infection urinaire ou pulmonaire. Trop souvent, le réflexe est d'interrompre le traitement par bêtabloquant. En fait, la conduite à tenir est identique à celle qui est proposée en cas d'hypotension ou de bradycardie : elle consiste à éliminer les traitements qui ne sont pas nécessaires, à augmenter la posologie du diurétique et éventuellement à réduire la posologie du bêtabloquant. Il est parfois difficile dans cette population, devant une asthénie, de faire la différence entre une aggravation de l'insuffisance cardiaque et une mauvaise tolérance des traitements. La surveillance tensionnelle et la recherche d'une hypotension orthostatique peuvent permettre d'orienter le diagnostic. Le dépistage d'une perte d'autonomie ou d'un syndrome dépressif doit faire partie du suivi du sujet âgé insuffisant cardiaque.

>>> La stimulation multisite peut être proposée aux sujets de plus de 80 ans, demeurant symptomatiques sous traitement médical optimal, présentant une fraction d'éjection ≤ 35 %, à condition de réunir tous les critères de bonne réponse à ce traitement : rythme sinusal, bloc de branche gauche et durée de QRS ≥ 130 ms ou mieux ≥ 150 ms. En revanche, le défibrillateur automatique implantable est rarement proposé en prévention primaire à cet âge.

Ainsi, les IEC et les bêtabloquants conservant un bénéfice significatif sur la morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients âgés, bien qu'ils

diminuent moins la mortalité totale que chez les sujets plus jeunes, il est de notre devoir de les utiliser, avec les précautions qui s'imposent, dans cette tranche de population. Néanmoins, les effets symptomatiques étant aussi importants chez les sujets âgés que l'action sur la mortalité, les diurétiques proximaux devront être précocement utilisés. Une surveillance biologique stricte est nécessaire, créatinine et kaliémie devant être contrôlées une semaine après chaque modification de posologie, au bout d'un mois de traitement puis tous les 3 mois. Elle sera associée annuellement à un dosage de la ferritine, du coefficient de saturation de la transferrine et de l'hémoglobine. Une carence martiale, particulièrement fréquente chez les insuffisants cardiaques âgés, doit être prise en charge. En l'absence de correction par un apport de fer *per os*, elle nécessite le recours au fer intraveineux afin d'améliorer les symptômes et la capacité d'effort des patients.

>>> Le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée a fait l'objet de moins d'études or, en milieu gériatrique, elle est largement prédominante [16]. En l'absence d'essai clinique positif, son traitement reste basé sur des concepts physiopathologiques et, en l'absence de médicaments lusinotropes positifs, l'amélioration du remplissage ventriculaire gauche peut être obtenue par deux voies thérapeutiques.

>>> Les bêtabloquants ou les inhibiteurs calciques à tropisme cardiaque (vérapamil) diminuent la fréquence cardiaque et allongent ainsi le temps de remplissage ventriculaire gauche. Au cours des cardiopathies ischémiques, les bêtabloquants doivent être privilégiés, leur action anti-ischémique améliorant la relaxation. Au cours des cardiopathies hypertrophiques du sujet âgé, le plus souvent post-hypertensives, les inhibiteurs calciques peuvent être préférés. En effet, en luttant contre la surcharge

calcique intracellulaire, ils améliorent la relaxation et la distensibilité. Cependant, ces médicaments bradycardisants sont contre-indiqués en cas d'amylose sénile à la transthyrétine sauvage à l'origine de cardiomyopathies restrictives.

>>> Les médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone, IEC ou ARA2, ont une action favorable à la fois directe sur la relaxation et la distensibilité ventriculaire gauche, en luttant contre la fibrose myocardique, et indirecte sur la géométrie ventriculaire gauche, en favorisant la régression de l'hypertrophie ventriculaire. Néanmoins, le bénéfice clinique des IEC et des ARA2 n'a pu être prouvé chez les insuffisants cardiaques âgés à fraction d'éjection préservée. Seule l'étude CHARM a retrouvé un bénéfice du candésartan sur la prévention des réhospitalisations, mais sans effet significatif sur la survie.

La spironolactone possède expérimentalement une action antifibrosante au cours des surcharges en pression, mais n'a pas pu démontrer un bénéfice clinique au cours de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

Les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine 2 (valsartan) et de la néprilysine (sacubitril) font l'objet d'une étude spécifique au cours de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée: il s'agit de l'essai PARAGON-HF, dans lequel les patients de plus de 80 ans peuvent être inclus. Une attention particulière sera portée à l'évolution des capacités cognitives et, dans un sous-groupe, une étude IRM cérébrale sera réalisée en raison des effets théoriques de l'inhibition de la néprilysine sur la dégradation des peptides bêta-amyloïdes dans le cerveau.

>>> Les diurétiques sont recommandés chez les patients congestifs pour améliorer les symptômes, en visant la dose minimale efficace, avec un arrêt possible entre les phases congestives [17]. Quant à l'utilisation au long cours des

dérivés nitrés, elle doit être évitée car elle diminue les performances à l'effort [18]. Ainsi, son traitement reste avant tout étiologique, basé sur un contrôle tensionnel optimal, notamment de la pression artérielle systolique, au cours de la cardiopathie hypertensive.

■ Conclusion

L'insuffisance cardiaque du sujet très âgé doit conduire médecins généralistes, urgentistes, cardiologues et gériatres à travailler en commun pour s'opposer à cette véritable épidémie et offrir au patient une meilleure prise en charge thérapeutique, en favorisant la prescription des IEC et des bêtabloquants dans sa forme à fraction d'éjection altérée (pour laquelle le traitement doit obéir à des recommandations qui ne tiennent pas compte de l'âge) [19]. Un suivi spécifique rapproché, notamment dans les suites d'un épisode de décompensation, doit permettre une surveillance gériatrique et une meilleure titration des traitements dans cette population particulièrement vulnérable.

Des essais thérapeutiques méritent cependant d'être initiés chez les patients de plus de 80 ans, insuffisamment représentés dans les essais cliniques antérieurs. La recherche doit se poursuivre afin de trouver un traitement enfin efficace pour réduire la morbi-mortalité dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Ce volontarisme dans la prescription des traitements à haut niveau de preuve doit être intégré dans une approche globale du patient, et impose une surveillance clinique et biologique rigoureuse.

BIBLIOGRAPHIE

1. McMURRAY JJ, PACKER M, DESAI AS *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition versus énalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 2014;371:993-1004.
2. LIEN CT, GILLESPIE ND, STRUTHERS AD *et al.* Heart failure in frail elderly patients: diagnostic difficulties, co-morbidities,

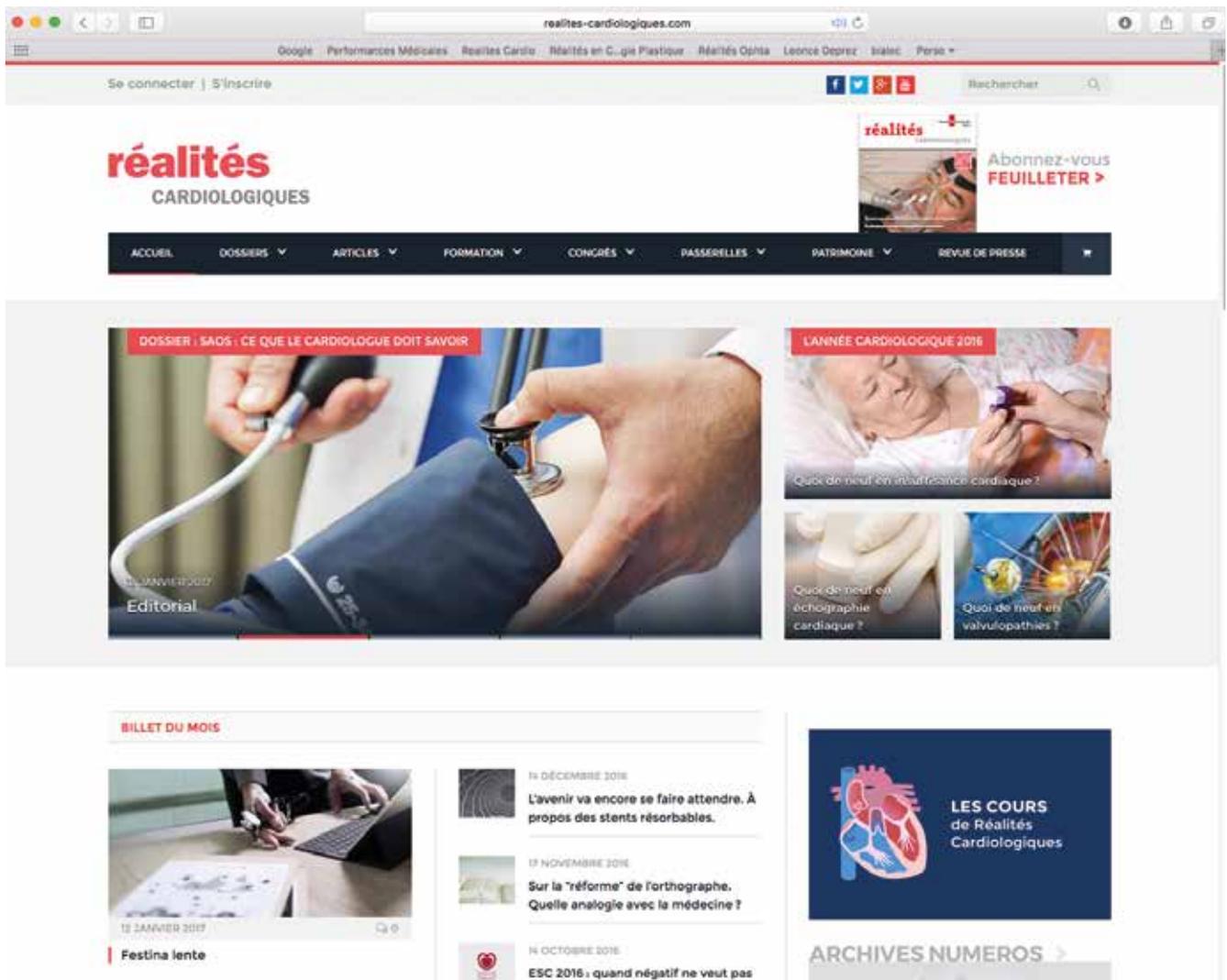
polypharmacy and treatment dilemmas. *Eur J Heart Fail*, 2002;4:91-98.

3. BRAUNSTEIN JB, ANDERSON GF, GERSTENBLITH G *et al.* Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2003;42:1226-1233.
4. HAVRANEK EP, MASOUDI FA, WESTFALL KA *et al.* Spectrum of heart failure in older patients: results from the national Heart Failure project. *Am Heart J*, 2002;143:412-417.
5. GAMBASSI G, FORMAN DE, LAPANE KL *et al.* Management of heart failure among very old person living in long-term care: has the voice of trials spread? The SAGE Study Group. *Am Heart J*, 2000;139:85-93.
6. KHAN H, KALOGERPOULOS AP, GEORGIPOULOU VV *et al.* Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study. *Am Heart J*, 2013;166:887-894.
7. CHAUDHRY SI, McAVAY G, CHEN S *et al.* Risk factors for hospital admission among older persons with newly diagnosed heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61:635-642.
8. TAVASSOLI N, GUYONNET S, ABELLAN VAN KAN G *et al.* Description of 1,108 older patients referred by their physician to the "Geriatric Frailty Clinic (G.F.C) for assessment of frailty and prevention disability" at the gerontopole. *J Nutr Health Aging*, 2014;18:457-464.
9. KOMAJDA M, HANON O, HOCHADEL M *et al.* Management of octogenarians hospitalized for heart failure in Euro Heart Failure Survey I. *Eur Heart J*, 2007;28:1310-1318.
10. PULIGNANO G, DEL SINDACO D, TAVAZZI L *et al.* Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: Data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Am Heart J*, 2002;143:45-55.
11. BAULAY F, BERTHIER F, SISTERON O *et al.* Seasonal variation in chronic heart failure hospitalizations and mortality in France. *Circulation*, 1999;100:280-286.
12. FLATHER MD, SHIBATA MC, COATS AJ *et al.* Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Euro Heart J*, 2005;26:215-225.
13. The CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a ran-

I Revues générales

- domised trial. *Lancet*, 1999;353:9-13.
14. The MERIT-HF Study Group. Effects of métoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet*, 1999;353:2001-2007.
 15. DOBRE D, VAN VELDHUISEN DJ, MORDENTI G *et al*. Tolerability and dose-related effects of nebivolol in elderly patients with heart failure. Data from the Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS) trial. *Am Heart J*, 2007;154:109-115.
 16. LENZEN MJ, SCHOLTE OP, REIMER WJ *et al*. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J*, 2004;25:1214-1220.
 17. VAN KRAAIJ DJ, JANSEN RW, BOUWELS LH *et al*. Furosemide withdrawal in elderly heart failure patients with preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol*, 2000;85:1461-1466.
 18. REDFIELD MJ, ANSTROM KJ, LEVINE JA *et al*. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2015;373:2314-2324.
 19. PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD *et al*. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128

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



+ riche + interactif + proche de vous

I Revues générales

Doit-on anticoaguler un patient avec un score CHA₂DS₂-VASc de 1 ?

RÉSUMÉ : Le score CHA₂DS₂-VASc est utilisé en routine depuis 2010 pour l'évaluation du risque thromboembolique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire. Les patients ayant un score de 1 sont à risque d'événement intermédiaire et constituent un groupe hétérogène auquel le traitement anticoagulant peut être proposé en fonction des autres comorbidités (risque d'hémorragie notamment) et des préférences de chacun. Les patients de cette population doivent donc être pleinement intégrés dans la décision du traitement.

Le sexe féminin isolé sans autre facteur de risque additionnel (avec, par conséquent, un âge inférieur à 65 ans) ne justifie pas ce traitement.

Lorsque la décision de traitement anticoagulant est retenue, le patient peut recevoir un anticoagulant oral direct ou bien un antivitamine K. Les antiagrégants plaquettaires, en revanche, n'ont plus de place dans cette indication.



N. BADENCO

Unité de Rythmologie,
GH Pitié-Salpêtrière, APHP, PARIS.

La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme le plus fréquent en France, avec un nombre de patients croissant. La morbi-mortalité est déterminée par le risque thromboembolique. Les traitements anticoagulants ont fait leurs preuves dans des essais randomisés pour la prévention de ce risque [1-5]. Le principal enjeu de la prise en charge d'un patient présentant une fibrillation atriale non valvulaire (FANV) consiste à déterminer s'il relève d'une indication à une anticoagulation afin de prévenir ces complications thromboemboliques. Ce risque peut être évalué par le score de risque CHA₂DS₂-VASc sur lequel sont basées les recommandations actuelles pour guider la prescription d'un traitement anticoagulant oral [6]. Il ne concerne pas les patients atteints de FA dite "valvulaire", laquelle est définie par la présence d'une prothèse valvulaire mécanique ou d'un rétrécissement mitral modéré à sévère. Ces patients doivent être anticoagulés par antivitamine K (AVK).

Ce score a été proposé en 2009 de façon à améliorer la stratification du risque en ajoutant certains facteurs de risque tels que le sexe féminin, la présence de pathologie vasculaire et l'âge < 65 ans non pris en compte dans le score CHADS₂ des recommandations précédentes. Il a ainsi été décrit par Lip *et al.* comme le schéma de risque "Birmingham 2009", testé avec un score basé sur des points : le score CHA₂DS₂-VASc (**tableau I**) [7]. La faiblesse du score CHADS₂ était en effet de catégoriser une proportion trop importante de patients à risque intermédiaire, avec de plus la possibilité d'événements thromboemboliques dans le groupe de patients à faible risque. Ce nouveau score a ensuite été comparé aux données cliniques de 1 084 patients atteints de FANV (avec un suivi de 1 an et sans traitement anticoagulant) du registre *Euro Heart Survey*. Il a été démontré qu'il était plus sensible que le score CHADS₂ pour la stratification du risque. Aucun événement thromboembolique n'est notamment survenu chez les patients ayant un score de 0.

Revue générale

Lettre	Caractéristique clinique	Points (maximum 9 points)
C	Insuffisance cardiaque/Dysfonction ventriculaire gauche (<i>Congestive heart failure</i>)	+1
H	Hypertension artérielle	+1
A ₂	Âge ≥ 75 ans	+1
D	Diabète	+2
S ₂	Accident thrombo-embolique (<i>Stroke</i>)	+1
V	Vasculaire (antécédent d'IDM, artérite périphérique, plaque aortique complexe)	+1
A	Âge entre 65 ans et 74 ans	+1
Sc	Sexe féminin	+1

Tableau 1 : Score CHA₂DS₂-VASc pour l'évaluation du risque thromboembolique dans la fibrillation atriale non valvulaire (d'après [7]).

Des patients à risque thromboembolique intermédiaire

S'il est maintenant bien admis que les patients dont le score CHA₂DS₂-VASc est supérieur ou égal à 2 sont à haut risque (et qu'un traitement anticoagulant doit donc être débuté) et que ceux dont le score CHA₂DS₂-VASc est égal à 0 sont à faible risque et ne relèvent pas du traitement anticoagulant, il peut être difficile de prendre une décision concernant les patients ayant un score CHA₂DS₂-VASc de 1 et qui sont donc à risque intermédiaire. Cela concerne alors les patients âgés de 65 à 74 ans ou qui présentent une insuffisance cardiaque, une hypertension artérielle, un diabète ou une atteinte vasculaire périphérique de façon isolée.

La prise en charge de ces patients à risque intermédiaire a évolué ces dernières années dans les recommandations puisque, jusqu'en 2012, un anticoagulant oral ou de l'aspirine pouvait leur être proposé. Il est désormais largement admis que l'efficacité de l'aspirine ne présente qu'un très faible niveau de preuve avec une efficacité limitée pour la prévention des complications thromboemboliques dans la FA.

Lorsqu'on analyse les données des registres chez les patients atteints de FANV, on retrouve cette même diffi-

culté, dans la pratique, à stratifier le risque et décider d'un traitement antithrombotique. Les données du registre international GARFIELD montrent un cliché des pratiques que l'on avait, avec les premiers patients inclus entre 2010 et 2013, au tout début de l'ère des anticoagulants oraux directs (AODs) (*fig. 1*).

On retrouve alors une grande place accordée à l'aspirine (environ 30 % des patients quel que soit leur niveau de risque thromboembolique), une large prescription d'anticoagulants (40 % des patients ayant un score CHA₂DS₂-VASc de 0 et environ 50 % des patients ayant un score CHA₂DS₂-VASc de 1) [8].

Avec l'arrivée des AODs, la supériorité de l'apixaban sur l'aspirine a été démontrée dans l'essai AVERROES pour une même proportion de complications hémorragiques [4]. L'aspirine ne devrait donc plus être utilisée en prévention des complications thromboemboliques dans la FANV, que ce soit seule ou également en association avec du clopidogrel.

Le sexe est un facteur à part dans l'évaluation du risque. Le sexe féminin isolé sans autre facteur de risque thromboembolique (score CHA₂DS₂-VASc = 1) ne doit pas faire retenir une indication à un traitement anticoagulant, ce qui

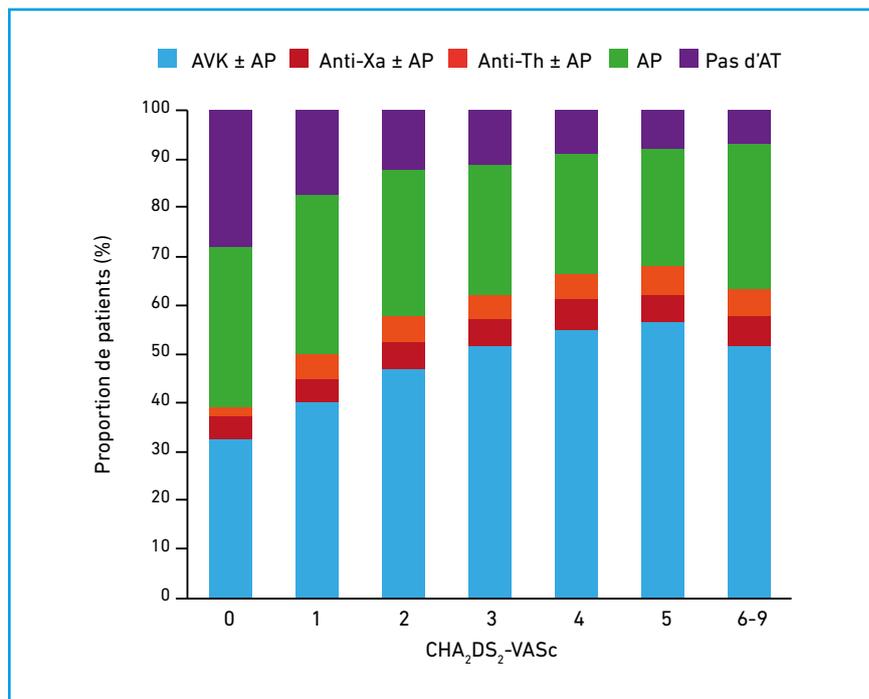


Fig. 1 : Prescription de traitement antithrombotique selon le score CHA₂DS₂-VASc entre 2010 et 2013 (d'après les données du registre GARFIELD [8]). AVK : antivitamine K; AP : antiplaquettaire; Anti-Xa : inhibiteur direct du facteur Xa; Anti-Th : inhibiteur direct de la thrombine; AT : antithrombotique.

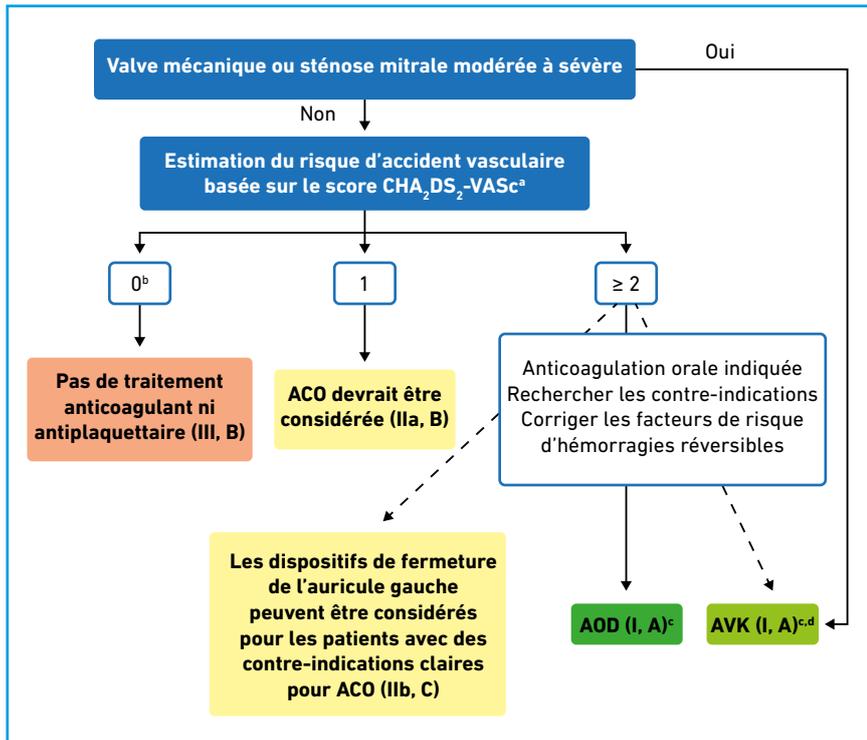


Fig. 2: Arbre décisionnel pour la prescription d'anticoagulant oral dans la fibrillation atriale (recommandations ESC 2016). ACO: anticoagulation orale; AOD: anticoagulant oral direct; AVK: antivitamine K. ^a Score de CHA2DS2-VASc (cf. tableau I). ^b Inclut les femmes sans autre facteur de risque d'accident vasculaire. ^c IIa, B pour les femmes avec seulement un facteur de risque supplémentaire. ^d IB pour les patients avec valve mécanique ou rétrécissement mitral.

est de nouveau bien précisé dans les recommandations récentes de l'European Society of Cardiology (ESC) (fig. 2) [6]. En revanche, le traitement anticoagulant devrait être considéré si le score CHA₂DS₂-VASc est de 1 pour les hommes (ou de 2 chez les femmes) selon les caractéristiques individuelles et les préférences du patient. Le niveau de recommandation et de preuve scientifique est ainsi le même pour un homme avec un score CHA₂DS₂-VASc de 1 que pour une femme avec un score CHA₂DS₂-VASc de 2 (IIa, B) (tableau II). On notera que, dans l'analyse de Lip *et al.*, le seul facteur prédictif d'événement thromboembolique significatif en analyse multivariée est le sexe féminin (OR: 2,53; IC 95 % : 1,08-5,92; p = 0,029) [7]. Cependant, plusieurs études de cohortes retrouvent un risque thromboembolique plus élevé chez les femmes que chez les hommes unique-

ment après 65 ans, donc quand d'autres facteurs de risque sont associés, mais non différent avant 65 ans [9].

Le **tableau III** résume le taux ajusté d'événements thromboemboliques

Score CHA ₂ DS ₂ -VASc	Taux de complication thromboembolique (%/an)
0	0 %
1	1,3 %
2	2,2 %
3	3,2 %
4	4,0 %
5	6,7 %
6	9,8 %
7	9,6 %
8	6,7 %
9	15,2 %

Tableau III: Taux ajusté d'événements thromboemboliques annuels selon le score CHA₂DS₂-VASc.

par an selon le score CHA₂DS₂-VASc, un score de 1 étant associé à un risque annuel de 1,3 %. On retrouve toutefois dans la littérature une grande hétérogénéité quant à la survenue d'événement thromboembolique chez des patients ayant un score de 1, avec une incidence annuelle d'accident ischémique cérébral évaluée au minimum à 0,6 % mais pouvant atteindre 3,5 % par an chez des hommes âgés de 65 ans à 74 ans [10, 11]. Il est peu probable que les patients ayant un risque annuel de 0,6 % bénéficient du traitement anticoagulant. En revanche, ceux dont le risque excède 1 % auront davantage intérêt à prendre un traitement anti-

Recommandations	Classe	Niveau de preuve
Un traitement anticoagulant oral en prévention des complications thromboemboliques devrait être considéré chez les hommes atteints de FA avec un score de CHA₂DS₂-VASc de 1 selon les caractéristiques individuelles et les préférences du patient.	IIa	B
Un traitement anticoagulant oral en prévention des complications thromboemboliques devrait être considéré chez les femmes atteintes de FA avec un score de CHA₂DS₂-VASc de 2 selon les caractéristiques individuelles et les préférences de la patiente.	IIa	B
Pour les hommes ou les femmes atteints de FA sans facteur de risque thromboembolique additionnel, un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire n'est pas recommandé pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux.	III	B

Tableau II: Recommandations ESC 2016 pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation avec un score CHA₂DS₂-VASc de 1 (d'après [6]).

Revue générale

coagulant. L'hétérogénéité demeure concernant le risque de complication thromboembolique parmi ces patients et le niveau de preuve scientifique n'est pas suffisamment élevé pour pouvoir recommander un traitement anticoagulant avec un niveau de classe I. Ainsi, les recommandations nord-américaines ACC/AHA/HRS de 2014 sur la FA diffèrent des recommandations européennes et préconisent de ne pas prescrire d'anticoagulant aux patients dont le score CHA₂DS₂-VASc est égal à 1 sans pour autant faire de différence entre les hommes et les femmes [12].

Risque hémorragique

La prescription d'anticoagulant étant surtout guidée par le rapport bénéfice/risque, l'évaluation du risque hémorragique tient une place importante et doit être considérée avant d'initier un traitement anticoagulant. Il conviendra d'attacher une importance toute particulière à la correction des facteurs de risque de saignements réversibles. En cas de contre-indication formelle à un traitement anticoagulant, une fermeture percutanée de l'auricule gauche peut être discutée chez les patients à haut risque thromboembolique. L'utilisation d'anticoagulant chez des patients à risque thromboembolique intermédiaire doit donc être envisagée si le risque de complication hémorragique est faible. Les principaux facteurs de risque hémorragique connus sont résumés dans le **tableau IV** avec le score HAS-BLED dont

l'utilisation peut aider à réaliser une évaluation objective.

Il existe d'autres scores de risque hémorragique (HEMORR₂HAGES, ORBIT, ATRIA et ABC) qui rendent leur utilisation dans la pratique clinique difficile. Peu utilisés, ils ont été mis de côté dans les dernières recommandations de façon à ne pas contre-indiquer un traitement anticoagulant mais plutôt à promouvoir une prise en charge visant à contrôler ces facteurs de risque hémorragique. Soulignons que la principale raison pour laquelle les patients sont sous-traités par anticoagulants dans la FANV est, bien sûr, la survenue de saignements, mais aussi une perception parfois erronée d'un risque hémorragique élevé. Par ailleurs, le risque hémorragique est le même dans le cadre d'un traitement par aspirine ou par anticoagulant oral. En effet, l'incidence d'hémorragie majeure était de 1,4 % par an dans le groupe apixaban *versus* 1,2 % dans le groupe aspirine (p = 0,57) dans l'essai AVERROES. De même, il y a eu 11 cas d'hémorragie intracrânienne sous apixaban et 13 sous aspirine [4].

FA silencieuse

Un dépistage de la FA est en outre recommandé chez les patients âgés de plus de 65 ans *via* la prise du pouls par le médecin traitant avec diagnostic électrocardiographique en cas de rythme irrégulier [13, 14]. L'évaluation du risque thromboembolique est indépendante de la

symptomatologie, laquelle est différente dans cette population, avec des FA silencieuses plus fréquentes et des palpitations moins présentes. Or, ces patients ont d'emblée un score CHA₂DS₂-VASc supérieur ou égal à 1 [15]. Le risque thromboembolique est le même, que la FA soit symptomatique ou non. Le traitement anticoagulant devrait donc être considéré avec le patient dès lors qu'une FA silencieuse est diagnostiquée. Les médecins généralistes vont d'ailleurs être de plus en plus confrontés à cette question.

Les stimulateurs cardiaques et défibrillateurs implantables possèdent des algorithmes de détection de la fibrillation atriale, laquelle peut ne pas être perçue cliniquement par les patients. Ainsi, les cardiologues et rythmologues sont de plus en plus fréquemment confrontés à ces épisodes de FA silencieuse – avec une incertitude concernant leur durée – qui nécessitent d'être prise en compte. Or, ces épisodes peuvent être détectés chez 10 à 15 % des patients implantés de *pacemakers*. Ces patients font partie d'une population souvent âgée ayant d'autres comorbidités cardiovasculaires et donc un risque thromboembolique élevé. Mais la décision peut effectivement être difficile à prendre si le score CHA₂DS₂-VASc est égal à 1.

Plusieurs études se sont intéressées au risque que représentent ces épisodes détectés soit par des prothèses cardiaques électriques, soit par des enregistreurs d'événements. L'étude ASSERT a ainsi montré que des épisodes infracliniques de rythme atrial rapide supérieur à 190/min et de durée supérieure à 6 min détectés par des prothèses cardiaques électriques étaient associés à un surrisque significatif d'accident vasculaire ischémique ou d'embolie systémique [16]. Avant de décider d'un traitement anticoagulant face à ces épisodes atriaux rapides, il est souhaitable de vérifier le diagnostic de fibrillation atriale par documentation électrocardiographique ou par l'analyse des électrogrammes enregistrés par les prothèses quand ils sont disponibles.

Lettre	Caractéristique clinique	Points (maximum 9 points)
H	Hypertension artérielle	1
A	Anomalie de la fonction hépatique/rénale	1/1
S	Accident thromboembolique (<i>Stroke</i>)	1
B	Hémorragie (<i>Bleeding</i>)	1
L	INR instable (<i>Labile INR</i>)	1
E	Âge > 65 ans (<i>Elderly</i>)	1
D	Drogues/Alcool	1/1

Tableau IV : Score HAS-BLED pour l'évaluation du risque hémorragique.

Perspectives

La stratification du risque thromboembolique a donc été améliorée par l'utilisation en routine du score CHA₂DS₂-VASc, mais il reste une certaine disparité des patients, avec des risques thromboemboliques variables chez ceux dont le score est égal à 1. Plusieurs études s'intéressent aux biomarqueurs tels que la troponine hypersensible et le NT-pro-BNP qui, lorsqu'ils sont élevés, pourraient être associés à davantage d'événements thromboemboliques. Un score intégrant ces biomarqueurs – le score de risque ABC – a d'ailleurs été proposé récemment et calibré de façon à identifier les patients à faible risque (< 1 % d'événements thromboemboliques par an), à risque intermédiaire (1 à 2 % par an) et à haut risque (> 2 % par an) [17]. Il pourrait être utilisé en routine dans les années à venir de façon à améliorer cette stratification et aider le praticien dans sa décision d'anticoaguler ou non.

BIBLIOGRAPHIE

- HART RG, PEARCE LA, AGUILAR MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 2007;146:857-867.
- CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S *et al*. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009;361:1139-1151.
- PATEL MR, MAHAFFEY KW, GARG J *et al*. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011;365:883-891.
- CONNOLLY SJ, EIKELBOOM J, JOYNER C *et al*. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011;364:806-817.
- GIUGLIANO RP, RUFF CT, BRAUNWALD E *et al*. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2013;369:2093-2104.
- KIRCHHOFF P, BENUSSI S, KOTECHEA D *et al*. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016;37:2893-2962
- LIP GY, NIEUWLAAT R, PISTERS R *et al*. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro

heart survey on atrial fibrillation. *Chest*, 2010;137:263-272.

- BASSAND JP, ACCETTA G, CAMM AJ *et al*. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. *Eur Heart J*, 2016;37:2882-2889.
- WAGSTAFF AJ, OVERVAD TF, LIP GY *et al*. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *QJM*, 2014;107:55-967.
- JOUNDI RA, CIPRIANO LE, SPOSATO LA *et al*. Stroke Outcomes Research Working Group. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA₂DS₂-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, 2016;47:1364-1367.
- CHAO TF, LIU CJ, WANG KL *et al*. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA₂DS₂-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:635-642.
- 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. *Circulation*, 2014;130:e199-267.
- CAMM AJ, LIP GY, DE CATERINA R *et al*. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 2012;33:2719-2747.
- FITZMAURICE DA, HOBBS FDR, JOWETT S *et al*. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ*, 2007;335:383.
- HANON O, ASSAYAG P, BELMIN J *et al*. Expert consensus of the French Society of Geriatrics and Gerontology and the French Society of Cardiology on the management of atrial fibrillation in elderly people. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013;106:303-323.
- HEALEY JS, CONNOLLY SJ, GOLD MR *et al*. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*, 2012;366:120-129.
- OLDGREN J, HIJAZI Z, LINDBÄCK J *et al*. Performance and Validation of a Novel Biomarker-Based Stroke Risk Score for Atrial Fibrillation. *Circulation*, 2016;134:1697-1707.

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

POINTS FORTS

- L'évaluation du risque thromboembolique pour les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire est basée sur le score CHA₂DS₂-VASc.
- Un traitement anticoagulant devrait être considéré chez les hommes atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant un score de CHA₂DS₂-VASc de 1 et chez les femmes ayant un score CHA₂DS₂-VASc de 2, selon les dernières recommandations de l'ESC (classe IIa, B).
- Les caractéristiques cliniques, avec notamment la présence de facteurs de risque hémorragique, ainsi que les préférences du patient doivent être prises en compte pour la prescription d'anticoagulants chez ces patients à risque thromboembolique intermédiaire.
- La correction des facteurs de risque hémorragique réversible est capitale.



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